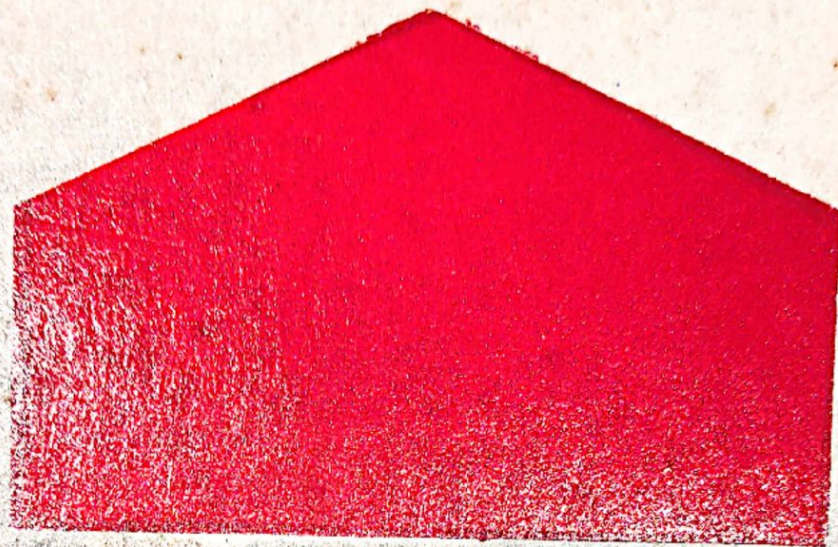
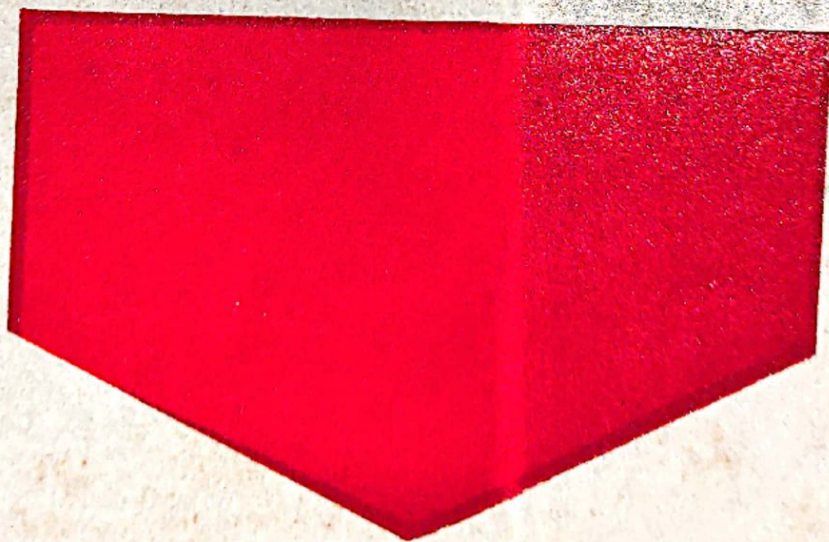


MINISTERUL SĂNĂTĂȚII  
DIRECȚIA FARMACEUTICĂ ȘI A APARATURII MEDICALE



POLIMORFISMUL  
ȘI  
ACTIVITATEA  
MEDICAMENTELOR





**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII  
DIRECȚIA FARMACEUTICĂ ȘI A APARATURII  
MEDICALE**

# **POLIMORFISMUL ȘI ACTIVITATEA MEDICAMENTELOR**

**Prof. dr. docent IOAN GRECU**  
Facultatea de Farmacie, Cluj

**Conf. dr. DRAGOȘ MONCIU**  
Facultatea de Farmacie, București

**EDITURA MEDICALĂ — BUCUREȘTI, 1975**





# CUPRINS

	<u>Pag.</u>
1. Introducere . . . . .	5
2. Izomorfism și polimorfism. Transformări polimorfe . . . . .	7
3. Obținerea polimorfilor metastabili . . . . .	12
Obținerea modificărilor polimorfe metastabile din soluție . . . . .	13
Obținerea modificărilor polimorfe metastabile din topitură . . . . .	13
Obținerea de modificății metastabile din vapori . . . . .	14
Determinarea p.t. al polimorfilor metastabili și a temperaturii de tranzitie . . . . .	15
Determinarea solubilității și a vitezei de solubilizare . . . . .	19
4. Polimorfismul substanțelor medicamentoase anorganice și organice . . . . .	24
Substanțe anorganice . . . . .	24
Substanțe organice . . . . .	27
5. Aplicațiile polimorfismului în farmacie . . . . .	32
Generalități . . . . .	32
Obținerea și stabilitatea unor forme farmaceutice: suspensii, un- guente, soluții, supozitoare, comprimate, pulberi . . . . .	34
6. Activitatea biologică diferită a formelor polimorfe cristalizate și amorfe . . . . .	38
Norobiocina . . . . .	38
Insulina — zinc . . . . .	40
7. Activitatea biologică diferită a unor forme polimorfe cristalizate . . . . .	42
Cloramfenicolul . . . . .	42
Acidul acetilosalicilic . . . . .	50



	<u>Pag.</u>
Ampicilina . . . . .	57
Cefaloridina . . . . .	59
Clorhidrat de clortetracilină . . . . .	61
Clordiazepoxidul . . . . .	62
Hormonii steroizi . . . . .	65
Derivații barbiturici . . . . .	93
Sulfamide . . . . .	115
 8. Polimorfismul altor substanțe medicamentoase . . . . .	 144
 9. Metode de cercetare a polimorfismului . . . . .	 153
Metode fizice: . . . . .	153
Cristalografia optică . . . . .	153
Difracția razelor X . . . . .	154
Metode termice . . . . .	155
Dilatometria . . . . .	156
Spectrometria în infraroșu . . . . .	156
Spectrometria de rezonanță magnetică protonică (RMP) și spectro- metria de rezonanță magnetică nucleară (RMN) . . . . .	157
 10. Modul de evidențiere a polimorfismului unei substanțe . . . . .	 159



1.

## INTRODUCERE

Eficacitatea unui medicament depinde, așa cum se știe, de o serie întreagă de factori, printre care starea fizică a substanțelor active, adjuvanții folosiți, forma de condiționare aleasă, calea de administrare și starea bolnavului sînt cei mai importanți.

Condițiile impuse de farmacopei însă privind calitatea unui medicament se reduc, în cele mai multe cazuri, la stabilirea unor criterii fizico-chimice privind substanța sau substanțele active, ca descrierea caracteristicilor fizice, controlul identității și al purității, cît și o metodă de determinare cantitativă a substanței, probe, care nu permit o decelare eventuală a unor variații ale răspunsului terapeutic. Din această cauză același medicament formulat diferit, deși corespunde condițiilor impuse, are viteze diferite de absorbție, care depind de:

- forma polimorfă a substanței medicamentoase folosite;
- mărimea particulelor substanței active;
- forma de sare, de bază sau de combinație complexă sub care se găsește;
- natura adjuvanților și
- proprietățile fizice ale forme de condiționare<sup>1</sup>.

Aceste fapte impun completarea concepțiilor generale admise pînă în prezent în legătură cu controlul de calitate al medicamentelor, care pe lîngă condițiile de identitate și puritate cerute de farmacopei, care își păstrează pe mai departe importanța lor primordială, ele trebuie

(1) K. MÜNZEL, *Pharm. Acta Helv.*, 46, 9, 513 (1971).



completate prin probe care să garanteze o activitate biologică constantă și reproductibilă a rezultatelor tratamentului medicamentos, adică disponibilitatea reală a principiilor activi pentru absorbție, ceea ce anglo-saxonii denumesc sintetic prin termenul de *biodisponibilitate*. Ea reprezintă fracțiunea de substanță medicamentoasă absorbită dintr-o formă farmaceutică, comparativ cu o altă formă farmaceutică care ar permite ca 100% din substanța activă conținută, să fie absorbită rapid. Cu alte cuvinte

$$\text{biodisponibilitatea } \% = \frac{\text{Cantitatea de substanță medicamentoasă absorbită din doza administrată cu preparatul test}}{\text{Cantitatea de substanță medicamentoasă absorbită din aceeași doză administrată cu un preparat care produce cea mai rapidă biodisponibilitate}} \times 100$$

De aici necesitatea întregirii actualului control fizico-chimic al substanțelor medicamentoase cu controlul calității lor terapeutice.

Dintre factorii care influențează absorbția unei substanțe medicamentoase, deci calitatea ei terapeutică, un rol important îl constituie polimorfismul.



## 2.

### IZOMORFISM ȘI POLIMORFISM. TRANSFORMĂRI POLIMORFE

La începutul secolului trecut se credea că o substanță chimică nu poate exista decât într-o singură formă cristalografică. Existența celor două forme de carbonat de calciu, *calcita*, romboedrică și *aragonita*, ortorombică, semnalate pentru prima dată de către Klaproth încă din 1788, era explicată prin prezența unor cantități mici de carbonat de stronțiu prezent în unele aragonite.

În 1821 Mitscherlich (2) a observat că fosfatul de dihidrogen sodiu,  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ , cristalizează în două forme deosebite și că sulful cristalizat din propria sa topitură este monoclin, spre deosebire de sulful mineral sau cel cristalizat din soluție de sulfură de carbon, care are o simetrie rombică.

Tot el a arătat că sulfații metalelor bivalente cu formula generală:  $\text{Me}^{\text{II}}\text{SO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ , unde  $\text{Me}^{\text{II}} = \text{Mg}, \text{Zn}, \text{Fe}, \text{Co}, \text{Ni}, \text{Mn}, \text{Cr}, \text{Ti}$ , cristalizează în același sistem cristalin și a introdus pentru prima dată în știință noțiunea de *izomorfism*, prin care înțelegem proprietatea substanțelor cu compoziție chimică diferită de a cristaliza în aceeași formă cristalină. Substanțele cu forme cristaline identice se numesc substanțe *izomorfe*. Ele se pot substitui unele pe altele în rețeaua cristalină și formează împreună *cristale mixte* în orice proporție, substanțele izomorfe sînt deci perfect miscibile în stare solidă, așa cum se întîlnește la perechea  $\text{KCl} - \text{KBr}$ .

(2) E. MITSCHERLICH, *Ann. Chim. Phys.*, 19, 350 (1822).



Miscibilitatea totală este însă destul de rară, mai frecvent întâlnite fiind perechile de substanțe care formează cristale mixte doar în anumite proporții. Așa de exemplu, iodura de sodiu poate îngloba în cristalele sale până la 10% iodură de rubidiu, iar în rețeaua cristalină a iodurii de rubidiu poate exista maximum 20% iodură de sodiu.

Substanțe perfect analoage din punct de vedere chimic ca  $\text{LiCl}$  și  $\text{KCl}$  sau  $\text{NaNO}_3$  și  $\text{KNO}_3$  nu sînt izomorfe. În schimb  $\text{NaNO}_3$  este izomorf cu calcita, iar  $\text{KNO}_3$  cu aragonita, varietăți de carbonat de calciu,  $\text{CaCO}_3$ . De asemenea unele săruri foarte diferite din punct de vedere chimic, cum sînt  $\text{KMnO}_4$ ,  $\text{BaSO}_4$  și  $\text{KBF}_4$  sînt izomorfe, deoarece razele cationilor  $\text{K}^+$  (1,33Å) și  $\text{Ba}^{2+}$  (1,43Å) sînt de mărimi apropiate, iar anionii  $\text{MnO}_4^-$ ,  $\text{BF}_4^-$  și  $\text{SO}_4^{2-}$  au o structură similară, formată din patru atomi identici sau asemănători, puternic electronegativi, grupați în jurul unui atom central diferit, hibridizați  $d^3s$ , respectiv  $sp^3$ , cu configurație spațială tetraedrică. Izomorfismul apare deci numai atunci cînd formula moleculară a substanțelor este analoagă, celula elementară a rețelei identică în ceea ce privește aranjamentul spațial și foarte apropiată ca dimensiune.

În alte cazuri aceeași substanță, ca de exemplu carbonatul de calciu, poate exista sub două forme cristaline diferite. Aceeași situație se întâlnește la diamant și grafit, două varietăți ale carbonului care diferă prin structura lor cristalină, adică prin modul de aranjare al atomilor în rețeaua respectivă.

Aceste observații au dus la definirea noțiunii de *polimorfism*, prin care înțelegem *proprietatea anumitor substanțe cu aceeași compoziție chimică de a prezenta mai multe forme cristaline deosebite unele de altele prin sistemele lor cristalografice*. În cazul elementelor această proprietate se numește *alotropie*.

Polimorfismul nu trebuie confundat cu *tautomerismul* sau *izomerismul dinamic*, deși acesta din urmă implică formarea de molecule diferite, care se comportă în multe cazuri ca modificatii polimorfe, mai ales dacă echilibrul dintre cei doi izomeri se stabilește ușor.

Izomerii dinamici au puncte de topire diferite ca și modificatiile polimorfe, dar formează totdeauna topituri cu compoziție diferită, în timp ce modificatiile polimorfe prezintă deosebiri numai în stare cristalină și nu și în topitură, în soluție sau în stare de vapori; deosebiriile modificatiilor polimorfe dispar deci din momentul distrugerii rețelei cristaline.

Fiecare formă cristalografică este stabilă într-un anumit interval de temperatură și cînd limitele acestui interval sînt depășite, la *temperatura de transformare sau de tranziție*, substanța trece în altă formă cristalină.



Variațiile unei substanțe cristaline, stabile în anumite condiții fizico-chimice, se numesc *modificații* sau *forme polimorfe*, fiecare fiind caracterizată prin structura ei cristalină proprie. Din punct de vedere chimic, modificațiile polimorfe ale unei substanțe sînt identice; topite sau transformate în vapori dau aceeași substanță cu aceleași proprietăți fizico-chimice.

În stare cristalină însă, modificațiile unei substanțe polimorfe prezintă unele caracteristici fizice și chimice deosebite.

O modificare a unei substanțe polimorfe este stabilă numai în anumite limite de temperatură și presiune, la depășirea acestora substanța polimorfă trece în altă modificare stabilă în noile condiții de temperatură și presiune.

Transformările cu temperatura ale structurii rețelei unei anumite modificări cristaline, stabilă la o anumită temperatură, într-o altă modificare cristalină, stabilă la altă temperatură, se numește *transformare polimorfă*. În general aceste transformări se notează cu literele grecești  $\alpha$ , pentru transformarea de temperatură înaltă și cu  $\beta$ , pentru cele de temperatură joasă.

Transformarea polimorfă este un fenomen caracterizat printr-o schimbare, o regrupare de poziție a ionilor, atomilor sau moleculelor ce ocupă nodurile rețelei respective la temperatura de transformare polimorfă, cînd sub acțiunea temperaturii vibrația ionilor este suficient de intensă pentru a trece într-o altă stare corespunzătoare noului conținut de energie. La punctul de transformare există un moment intermediar între cele două stări, cînd agitația termică și mișcarea pentru schimbul de poziție sînt atît de active, încît sistemul ajunge într-o stare „pseudogazoasă”, stare care explică unele anomalii ale variației proprietăților fizice la temperatura de transformare.

Constantele fizice, dilatația termică, greutatea specifică, indicele de refracție etc., marchează o discontinuitate la temperatura de transformare, proprietate folosită pentru determinarea punctului de transformare.

Din punct de vedere termic, trecerea de la forma structurală stabilă la temperatură joasă la forma structurală stabilă la temperatură înaltă este un fenomen endoterm, iar trecerea de la forma stabilă la temperatura înaltă la cea de temperatură joasă este un fenomen exoterm.

În cazul în care temperatura de transformare este mai joasă decît temperatura de topire a formei cristaline stabile la temperatură mai joasă, transformarea se produce în timpul încălzirii sau a răcirii substanței în stare solidă, fenomenul fiind reversibil. Cînd temperatura de transformare este mai înaltă decît cea de topire a uneia dintre formele cristaline, cele două forme nu pot trece una în alta.



Transformările polimorfe pot fi *enantiotrope* sau *monotrope*. Primele reprezintă trecerile reversibile ale unui compus între două modificări ale sale, fără a-și schimba starea de agregare, fiecare modificare avînd un interval propriu de stabilitate. Transformările polimorfe monotrope sînt transformările ireversibile de la o formă instabilă, la una stabilă a substanței polimorfe în stare solidă; la orice temperatură o singură formă este stabilă, cealaltă fiind metastabilă.

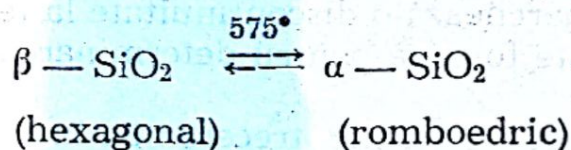
Modificatia stabilă prezintă cel mai ridicat punct de topire interpretat adesea ca un criteriu al celei mai ridicate purități, cea mai mare stabilitate chimică în timp și cea mai scăzută solubilitate. În cazul metilprednisolonei, forma cu cea mai mare stabilitate are și solubilitatea cea mai ridicată (tabela 1).

**Tabela 1**

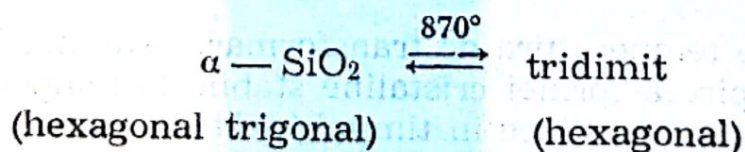
Forma polimorfă	p. t.	Solubilitate în apă la 25°, mg/l
I	205	0,075
II	230	0,16

Pentru o temperatură și presiune determinată, modificatia cu cea mai scăzută energie liberă este cea mai stabilă și cea mai puțin solubilă.

Stările polimorfe se deosebesc între ele nu numai prin configurația rețelei cristaline, dar și prin configurația moleculară. Dacă două stări polimorfe prezintă mari deosebiri de configurație de rețea și identitate în ceea ce privește configurația moleculară, transformarea este ușoară și cele două forme sînt înrudite; de ex.:



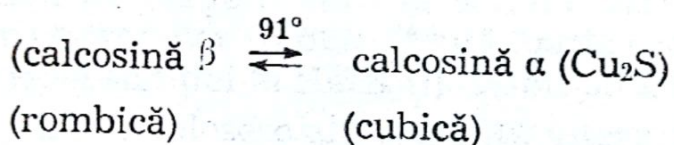
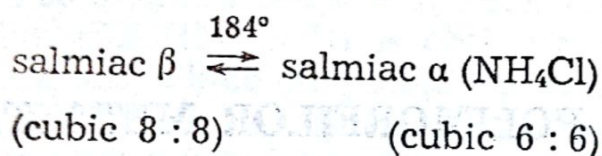
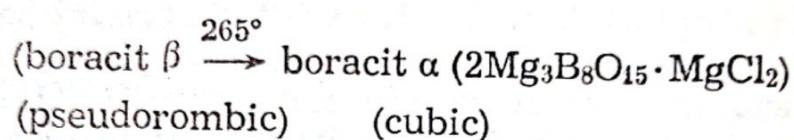
În cazul în care cele două stări polimorfe prezintă deosebiri atît de configurație de rețea cît și de configurație moleculară, transformarea este dificilă și cele două forme nu mai sînt înrudite; de ex.:



Substanțele polimorfe care prezintă deosebiri foarte mici între modificări, trec cu ușurință dintr-o formă în alta, prin încălzire la o anumită temperatură, fără distrugerea edificiului cristalin. Astfel de



transformări sînt cunoscute sub denumirea de *transformări  $\alpha - \beta$* . Modificația stabilă la temperaturi înalte se notează cu  $\alpha$  și prezintă totdeauna o simetrie mai ridicată decît modificația  $\beta$ , stabilă la temperaturi joase. Ca exemple de transformări  $\alpha - \beta$  mai cităm :



Deoarece dintr-o soluție cristalizează inițial nu forma polimorfă cea mai stabilă, ci forma ce poate fi obținută cu pierdere minimă de energie liberă, adică forma polimorfă metastabilă, care ulterior poate trece în forma stabilă, acest fapt prezintă o importanță deosebită în studiul substanțelor medicamentoase polimorfe.



### 3.

## OBȚINEREA POLIMORFILOR METASTABILI

Cristalizarea polimorfilor metastabili poate fi realizată prin două metode generale. Prima se bazează pe *echilibrul termodinamic* și implică menținerea cristalelor unei modificări în intervalul de stabilitate a temperaturii polimorfului dorit, până când apare transformarea. Umezirea cristalelor cu un solvent capabil să determine o transformare a fazei soluției sau prezența unor germeni de cristalizare a polimorfului dorit, măresc viteza lui de separare prin cristalizare. Transformarea fazei soluției trebuie să aibă loc, în intervalul de stabilitate al polimorfului ce urmează a fi cristalizat, însă la o temperatură cât mai apropiată de temperatura de tranziție.

Așa de exemplu ciclotetrametilen-tetranitramina I, HMX (I) poate fi transformată în HMX (II) la temperaturi cuprinse între 160—165°, în timp ce HMX (II) se obține mai ușor din HMX (IV) la 120° și din HMX (I) la aproximativ 160°C (3).

A doua metodă de preparare a polimorfilor metastabili se bazează pe *prevenirea echilibrului termodinamic*. În acest scop este necesar să se cunoască condițiile de cristalizare a formei metastabile înainte de apariția cristalelor formei stabile. Deoarece forma metastabilă are o solubilitate și volatilitate superioară și un punct de topire mai scăzut, este necesară o suprarăcire pentru cristalizarea acesteia din vapori, topitură sau soluție. Prin urmare sistemul trebuie suprarăcit sub punctul de topire al formei metastabile avînd grijă să prevenim cristalizarea formei sau formelor mai stabile.

(3) J. HALEBLIAN, W. MC. CRONE — *J. Pharm. Sci.*, 58, 8, 911 (1969).



## OBȚINEREA MODIFICĂȚILOR POLIMORFE METASTABILE DIN SOLUȚIE

Diferitele forme polimorfe ale HMX se obțin de obicei dintr-o soluție acetonică saturată la 63° cu HMX (I). Astfel prin răcirea spontană pînă la temperatura camerei a 200 ml din această soluție fierbinte, cristalizează HMX (I) pur. Prin răcirea la temperatura camerei și ușoară agitare a 50 ml din aceeași soluție fierbinte, se obține HMX (II), în timp ce polimorful HMX (III) se obține răcind 30 ml din aceeași soluție cu agitare într-o baie cu gheață, iar HMX (IV), la răcirea, sub agitare a 5 ml soluție într-un tub test introdus într-o baie cu gheață uscată sau lăsînd să curgă 5 ml din soluția fierbinte pe bucăți de gheață. Filtrarea cristalelor trebuie făcută foarte repede pentru a evita transformarea fazei soluției la HMX (I), stabil pînă la 115°, 5 (3).

În cazul în care se folosesc alți solvenți, viteza de răcire a soluției trebuie modificată în funcție de solubilitatea HMX. Viteza de răcire trebuie crescută în cazul cînd HMX este mai solubil decît în acetonă și micșorată dacă solubilitatea sa este mai mică.

Viteza de transformare a unui polimorf metastabil în unul mai stabil este cu atît mai lentă, într-un solvent dat, cu cît solubilitatea sa în solventul respectiv este mai redusă, din care cauză modificările metastabile, odată cristalizate, pot fi izolate din soluție și uscate înainte ca ele să treacă, printr-o transformare de fază a soluției, într-o formă mai stabilă.

În sistemele în care forma metastabilă este extrem de instabilă, separarea ei se face numai prin suprarăciri extreme, folosind cantități foarte mici de soluție, de ordinul picăturilor, cu lichide cu puncte de fierbere ridicate, astfel încît soluția saturată, la o temperatură înaltă, prin răcire la temperatura camerei, să devină suprasaturată. Așa de exemplu o soluție saturată de RDX (ciclotrimetilentrinitramină), HND (hexanitrodifenilamină) sau nitrat de amoniu, într-o picătură de timol pe o lamă de sticlă la 150—200°, la răcire rapidă pe o suprafață rece, apar cristalele forme polimorfe nestabile corespunzătoare.

## OBȚINEREA MODIFICĂȚILOR POLIMORFE METASTABILE DIN TOPITURĂ

Modificările metastabile se pot obține și din topituri, în mod analog cu cel indicat în soluție. Așa de exemplu bis (beta-nitroxietil) nitramina sau DINA prezintă patru modificări polimorfe cristaline,





notate cu I, II, III și IV, cu p.t.: DINA I, 52°; (II) 52°; (III), 38° și (IV) 30°. DINA (I) are un punct de topire cu aproximativ 0,5° mai sus decât DINA (II). Prin răcirea topiturii sub 30°, se obține DINA (IV), de la 30—35° DINA (III), iar între 40—45°, DINA (IV), sau chiar DINA (I) sau un amestec de I și II. Germenii de cristalizare ai DINA (III) se formează în mod spontan iar cei ai formei IV în câteva minute (3).

Unele substanțe ca acetanilida și trinitrotoluenul, TNT, prezintă o modificare polimorfă instabilă, de scurtă durată, când topitura este puternic suprarăcită. Astfel din topiturile respective, lăsate să se răcească, fără a fi perturbate, cristalizează în câteva minute acetanilida, iar după câteva ore TNT. Forma instabilă a TNT și acetanilidei se transformă foarte rapid, în câteva sutimi de secundă, respectiv într-o secundă, în forma stabilă. Din această cauză fenomenul este greu de observat chiar la suprarăcirea unui număr de picături cu diametru de 1—2 mm. Deși modificările polimorfe ale bis(beta-nitroxietil)nitraminei (DINA) sînt mai stabile decât cele ale TNT și acetanilidei, totuși nu este posibilă obținerea pe scară macroscopică a TNT (II), acetanilidei (II), DINA (III sau IV), picratul de amoniu (II) etc.

*Acidul picric* cu modificarea I stabilă, cu p.t. 121° și modificarea II, nestabilă, cu p.t. 75°, reprezintă un alt exemplu interesant de polimorfism. Obținerea polimorfului II, nestabil se face greu prin însămințări în condiții speciale cu trinitrobenzenul (I), cu care este izomorf (3).

În general obținerea formei stabile la temperatura ordinară este greu de realizat dacă temperatura de tranziție scade cu 10—20° față de temperatura ordinară.

De obicei o formă polimorfă oarecare poate fi cristalizată adesea chiar la o temperatură inferioară stabilității sale, dar foarte rar sau aproape deloc peste această temperatură. Această comportare se datorește, se pare, faptului că un sistem suprarăcit nu dispune de o mobilitate a rețelei necesară transformării lui, din care cauză un polimorf instabil, sub temperatura de tranziție poate fi stabil o dată ce s-a format.

### OBȚINEREA DE MODIFICAȚII METASTABILE DIN VAPORI

Cristalele mici, individuale ale formelor metastabile, obținute prin sublimare, prezintă o stabilitate care permite determinarea punctelor lor de topire. Această proprietate este folosită la prepararea modificărilor polimorfe metastabile. În acest scop se utilizează un bloc de sublimare Köflier și o temperatură la care compusul sublimază ușor.



Forma și mărimea cristalelor obținute prin sublimare este determinată de temperatura dispozitivului de condensare. O diferență foarte mică de temperatură între sursă și suprafața de condensare duce la obținerea formei stabile la temperatura respectivă. Răcirea exterioară a capacului de condensare al aparatului cu ajutorul unor solvenți adecvați, cu puncte de fierbere scăzute, duce la condensarea modifațiilor polimorfe mai instabile; temperaturi mai scăzute duc la condensarea formelor celor mai instabile.

### **DETERMINAREA P. T. AL POLIMORFILOR METASTABILI ȘI A TEMPERATURII DE TRANZIȚIE**

Gradul de stabilitate al unui polimorf metastabil variază în limite foarte largi. Astfel la extremitatea cu cea mai ridicată stabilitate a formei metastabile se situează diamantul, iar la extremitatea cu cea mai redusă stabilitate TNT, care trece, așa cum am arătat, în câteva zecimi de secundă în modifiția stabilă.

Exceptînd diamantul, termodinamic nestabil, la temperaturi și presiuni obișnuite, mulți polimorfi metastabili, substanțe minerale, aragonita, anatasul, brookitul, substanțe medicamentoase — atofanul, progesterona, oestronea, sulfatiazolul, marfanilul, veronalul etc. — sau chiar unele metale uzuale — Zn, Sn, Cu, Ag, Cd — sînt folosite zilnic sub această formă.

Uneori gradul de metastabilitate poate fi modificat, așa de exemplu cristalele mari ale unei forme metastabile sînt de obicei mult mai puțin stabile, comparativ cu microcristalele. Cristalele mari de HMX (IV), cu dimensiuni egale sau mai mari de 1 mm, se transformă în câteva ore în forma polimorfă I, stabilă, în timp ce microcristalele cu lungimi sub 50  $\mu\text{m}$  și 10  $\mu\text{m}$  grosime, preparate încă din 1942, au rămas nemodificate pînă astăzi. Șocurile fizice, în special măcinarea, fără-mișarea pot fi folosite pentru transformarea formelor metastabile în forme stabile.

Cunoașterea p.t. al formelor polimorfe metastabile prezintă o importanță deosebită în studiul polimorfismului atît în ceea ce privește caracterizarea unui sistem anumit, dar și în cunoașterea stabilității sale, modifiția polimorfă cu cel mai ridicat p.t. fiind cea mai stabilă. De altfel diferența p.t. constituie o măsură a stabilității relative a sistemului.

În cazul în care doi polimorfi au p.t. care diferă cu cel mult un grad de temperatură, ei se obțin ușor prin cristalizare și cu aceleași stabilități. Dacă diferența p.t. a doi polimorfi este de 25—50°, poli-



morful cu p.t. jos este foarte greu de cristalizat și odată cristalizat se transformă ușor în polimorful cu p.t. mai ridicat, mai stabil. Cu cât punctele de topire a doi polimorfi sînt mai apropiate cu atît mai ușor se obține forma instabilă, iar punctul său de topire se poate obține cu ușurință înainte de a apare transformarea solid-solid. Folosind probe foarte mici de substanță, se reduc mult posibilitățile unei transformări solid-solid. Luînd precauții speciale se poate determina p.t. chiar al cristalelor mici, individuale, ale formelor polimorfe foarte instabile, obținute prin sublimare pe o suprafață rece de condensare.

În cazul în care p.t. nu se poate determina direct prin metodele obișnuite, el se poate calcula, după Verstraete (4), aplicînd ecuația lui Le Chatelier.

În studiul polimorfismului *determinarea temperaturii de tranziție*, adică a temperaturii la care cei doi polimorfi au energie liberă identică și deci aceeași solubilitate în orice solvent și aceeași presiune a vaporilor, la aceeași temperatură, prezintă o importanță deosebită. Ea ne ajută nu numai la caracterizarea sistemului, dar ne indică și care formă este mai stabilă la temperaturi scăzute și dacă sistemul este enantiotropic.

În elaborarea formelor galenice cunoașterea temperaturii de tranziție permite precizarea stabilității și a ușurinței de absorbție a substanțelor medicamentoase incorporate, care crește cu entalpia (5). Variația entropiei și entalpiei sistemului pot fi calculate din solubilitate (6).

O tranziție polimorfă poate avea loc într-un interval de timp scurt sau mai îndelungat sau poate fi incompletă, în funcție de tipul cristalului, de defectele de rețea, condițiile de păstrare etc. Transformarea treptată a formei metastabile a unei substanțe medicamentoase într-o formă stabilă poate fi însoțită de o variație a eficacității ei terapeutice, a modului de condiționare sau păstrare. În unele cazuri este posibil ca o formă polimorfă termodinamic metastabilă a unei substanțe medicamentoase să fie practic stabilă din punct de vedere al cineticii tranziției, datorită vitezei extrem de lente a modificării structurii cristaline sau a unei perioade de inducție foarte lungi. În astfel de cazuri raportul dintre viteza de absorbție și biodisponibilitatea polimorfului metastabil este crescut comparativ cu polimorful

(4) K. VERSTRAETE — *Bull. Soc. Chim. Belg.*, 43, 513 (1934).

(5) T. HIGUCHI — *J. Soc. Pharm. Chem.*, 11, p. 85 (1960).

(6) W. I. HIGUCHI, P. K. LAU, T. HIGUCHI, J. W. SHELL — *J. Pharm. Sci.*, 52, 1, 150 (1963).



stabil termodinamic (7, 8, 9). Practic este dificil să se stabilească cu anticipație dacă tranzițiile dintre modificările cristaline polimorfe pot avea loc în timpul sau după procesul de fabricație. Din această cauză cunoașterea temperaturii de tranziție și a căldurii de tranziție a naturii acesteia, enantiotropă sau reversibilă ori monotropă sau ireversibilă, capătă o importanță cu totul deosebită atît în ceea ce privește controlul de fabricație cît și a tehnicii de obținere a formelor farmaceutice cu astfel de substanțe.

Temperatura de tranziție și căldura de tranziție se pot determina prin diferite metode ca cea a solubilității (a echilibrului solubilității), măsurarea vitezei de deplasare, metode termice, calorimetrie diferențială (DSC), măsurarea conductivității, a presiunii de vapori, dilatometrie sau prin metode speciale (12).

Observarea transformării fazelor unei soluții, notînd temperatura la care ambele forme polimorfe au aceeași solubilitate, este folosită frecvent la determinarea temperaturii de tranziție. Astfel determinarea solubilității relative a două forme polimorfe în același solvent și în aceleași condiții, constituie o modalitate ușoară de a cunoaște care din formele polimorfe respective este mai stabilă la o temperatură dată.

În acest scop se observă cristalele ambelor modificări polimorfe împreună într-o picătură de soluție saturată la microscop, cînd forma cea mai puțin solubilă va crește, iar cea mai solubilă se va dizolva. Această transformare de fază a soluției are loc cu atît mai ușor cu cît diferența de solubilitate dintre cele două forme este mai mare. La temperatura de tranziție solubilitatea celor două forme polimorfe este egală și viteza de transformare în orice direcție este zero. Peste temperatura de tranziție una din modificările polimorfe crește în detrimentul celeilalte, iar sub această temperatură are loc fenomenul invers.

Pentru sistemele în care echilibrul se stabilește ușor, determinarea temperaturii de tranziție prin observarea transformării fazelor unei soluții se poate face cu o aproximație de cîteva zecimi de grad, folosind un microscop cu fază fierbinte. Pentru alte sisteme ca în cazul formelor polimorfe ale HMX, la determinarea temperaturii de tranziție se folosesc aparate speciale (3).

Viteza de transformare a fazei soluției într-un sistem dat depinde de solubilitatea fiecărei modificări polimorfe la temperatura respectivă, viteza de dizolvare și de difuziune a moleculelor în soluție. Ea

(7) B. E. BALLARD, E. NELSON — *J. Pharmacol. Exptl. Therap.*, 135, 120 (1960).

(8) A. J. AGUIAR, J. KREJIV, A. W. KINKEL, J. C. SARNYN — *J. Pharm. Sci.*, 56, 847 (1967).

(9) A. J. AGUIAR, J. E. ZELMER — *J. Pharm. Sci.*, 58, 983 (1969).



crește cu creșterea solubilității și a diferenței de solubilitate a celor doi polimorfi. La scăderea temperaturii viteza de transformare devine mai mică deoarece solubilitatea ambelor forme polimorfe se micșorează și se reduce astfel concentrația lor în soluție; vîscozitatea soluției crește în schimb, micșorînd astfel viteza de difuziune a moleculelor din soluție și implicit viteza de transformare a fazei soluției. Agitarea suspensiei, utilizarea unor cristale fin divizate sau prezența unor germeni de cristalizare a formei stabile duc la creșterea vitezei de difuziune și de transformare.

Metoda solubilității nu se poate aplica la determinarea temperaturii de tranziție a polimorfilor metastabili cu o stabilitate mică, care se transformă în soluție în polimorfi mai stabili, într-un interval de timp mai scurt decît cel necesar efectuării determinării.

Ținînd seama de ecuația lui Noyes-Whitney (10), Kanke, Sekiguchi și col. (11, 12) au instituit o nouă metodă de determinare a temperaturii și căldurii de tranziție, aplicabilă și polimorfilor puțin stabili, bazată pe măsurarea, în mod automat, a vitezei inițiale de dizolvare a formelor polimorfe studiate. Ei au aplicat metoda propusă la determinarea temperaturii și a căldurii de tranziție la forma polimorfă  $\beta$ , nestabilă și  $\alpha$ , stabilă a sulfatazolului (ST) (11) și a formei hidratate și a celor anhidre ale fenobarbitalului (12).

Valorile obținute au fost de  $102,7^\circ$  respectiv  $1,60$  Kcal/mol, în cazul sulfatazolului și de  $36,4^\circ$  și  $1,87$  Kcal/mol în cazul formei hidratate și anhidre ale fenobarbitalului, valori concordante cu cele obținute prin metode convenționale de determinare a solubilității.

După autorii citați (11, 12), atît procesul de dizolvare a formei metastabile cît și cel de cristalizare al formei stabile sînt controlate de difuziune, iar metoda ar putea fi aplicată și la evaluarea temperaturii de tranziție a polimorfilor monotropi.

*Metodele termice* nu permit determinarea exactă a temperaturii de tranziție, deoarece tranziția este însoțită totdeauna de o histereză moleculară (11, 12).

Determinarea temperaturii de tranziție prin *metoda presiunii vaporilor* nu este practică, deoarece necesită un timp prea îndelungat, de cel puțin cîteva zile, pentru a se putea realiza un echilibru real al presiunii vaporilor la fiecare temperatură la care se face determinarea.

(10) A. A. NOYES, W. R. WHITNEY — *Z. Phys. Chem.*, 23, 689 (1897).

(11) MOTOKO KANKE, K. SEKIGUCHI — *Chem. Pharm. Bull.*, 21, 4, 878—884 (1973).

(12) K. SEKIGUCHI, M. KANKE, Y. TSUDA, K. ISHIDA, Y. TSUDA — *Chem. Pharm. Bull.*, 21, 7, 1592—1600 (1973).



Temperatura de tranziție poate fi determinată uneori și prin observarea numai a fazei solide, în timpul încălzirii și răcirii sub microscop, repetind de câteva ori determinarea atât în timpul încălzirii cât și al răcirii, deoarece tranziția supraîncălzește și micșorează răcirea de obicei cu cel puțin un grad.

Așa de exemplu, transformarea solid-solid a HMX (I) în HMX (IV) apare totdeauna la încălzire între 175—190° și nu este reversibilă prin răcire. Temperatura de tranziție determinată prin observarea transformării fazei soluției este de 165,5°.

Supraîncălzirea și suprarăcirea care apar la transformarea solid-solid poate fi uneori evitată dacă se menține preparatul cu ambii polimorfi în contact unul cu celălalt la o serie de temperaturi situate de ambele părți ale temperaturii de tranziție și se observă direcția de mișcare a interfeței între cele două forme. În acest scop se recomandă a se folosi o peliculă cristalină subțire, preparată prin cristalizare din topitură. În acest mod se poate determina temperatura de tranziție a iodurii de mercur (II), care are loc la 128° (3).

Procedeele microscopice permit determinarea temperaturii de tranziție în intervale largi cuprinse între —186° și aproximativ 2400°.

În cazul sistemelor monotropice temperatura de tranziție este situată deasupra punctului de topire al ambilor polimorfi, din care cauză nu poate fi localizată direct, cu toate că după Schenk (13) se poate calcula cu ajutorul relației

$$T_i = (F_1K_2 - F_2K_1)/(K_1 - K_2)$$

unde:  $F_1$  și  $F_2$  reprezintă punctele de topire ale celor două modificări polimorfe, iar  $K_1$  și  $K_2$  scăderea molară a punctelor lor de congelare.

Temperatura de tranziție într-un sistem monotropic mai poate fi localizată prin determinarea curbelor de solubilitate sau a curbelor presiunii de vapori în intervale situate imediat sub punctul de topire și extrapolarea curbelor cu intersecția lor sau aplicind chiar metoda lui Kanke și col. (11, 12).

## DETERMINAREA SOLUBILITĂȚII ȘI A VITEZEI DE SOLUBILIZARE

Mecanismul de acțiune al preparatelor farmaceutice destinate administrării orale, preparate care reprezintă cea mai mare parte a medicamentelor folosite în terapeutică, este extrem de complex și

(13) R. SCHENK — *Z. Physik. Chem. (Leipzig)*, 33, 445 (1900).



depinde de mai mulți factori dintre care proprietățile fizico-chimice ale substanței active și forma farmaceutică utilizată, sînt cei mai importanți. De altfel studiul relațiilor existente între proprietățile fizice ale unei substanțe medicamentoase și forma ei de administrare, pe de o parte, și între instalarea și intensitatea acțiunii farmacologice pe de altă parte, obiect de studiu al *biofarmaciei*, reprezintă unul din domeniile cele mai actuale ale științelor farmaceutice, care permite atât lărgirea domeniului cunoașterii mecanismelor de acțiune ale medicamentelor dar și a posibilităților de dirijare a acestuia.

Înglobată într-o formă farmaceutică substanța medicamentoasă activă trebuie eliberată, cedată, pentru a putea fi resorbită. Trecerea ei în soluție, ca urmare a eliberării sau cedării ei din forma galenică respectivă în care a fost înglobată la preparare, operație denumită în literatura anglo-saxonă *release*, prezintă o importanță deosebită pentru resorbție în organism. Viteza de dizolvare *in vitro* influențează în mare măsură viteza de resorbție (14, 15, 16); măsura timpului de dizolvare și de cedare a substanței active din anumite preparate farmaceutice constituie norme de calitate pentru astfel de produse la care resorbția prezintă un interes major (17).

De altfel eficacitatea terapeutică a unui preparat poate fi influențată prin dirijarea resorbției pe baza solubilității și a cedării substanțelor active înglobate în forme farmaceutice, deoarece se admite ca valabilă ecuația:

*Cantitatea de substanță cedată = cantitatea de substanță dizolvată în mediu apos = cantitatea de substanță resorbită.*

Modificarea chimică a substanței active ce urmează a fi administrată sub formă de bază, sare, ester, combinație complexă, solvați, starea de disociere și de oxidare, pH-ul, pK-ul, mărimea particulelor, a suprafeței lor specifice, a formei cristaline, influențează în mare măsură resorbția, dependentă, bineînțeles și de condițiile fiziologice particulare ale organelor de absorbție. Dizolvarea substanțelor în sucurile digestive reprezintă deci o condiție esențială pentru resorbție, iar un grad de disociere scăzut asigură un coeficient de partaj ridicat.

Dacă se notează cu  $C$  concentrația unei substanțe dizolvate la un moment dat în mediu de dizolvare, iar cu  $C_s$  concentrația soluției sale saturate, cantitatea de substanță dizolvată într-un timp  $t$  este dată de relația lui Noyes și Whitney (10) :

(14) G. LEVY — *Canad. Med. Ass. J.*, 90, 978 (1964).

(15) N. BURDNEY, D. J. STEWART, D. T. ENSTACE — *Canad. Med. Ass. J.*, 90, 980 (1964).

(16) F. A. CAMPAGNE — *J. Pharm.*, 52, 605 (1963).

(17) A. B. MORRISON, J. A. CAMPBELL — *J. Pharm. Sci.*, 54, 1 (1965).



$$\frac{d_m}{d_t} = k \cdot S \cdot (C_s - C)$$

unde  $k$  = constanta de viteză,  $S$  = mărimea suprafeței substanței solide.

Viteza de dizolvare depinde, așa cum se știe, de mărimea suprafeței particulelor substanțelor greu solubile (18, 19, 20, 21). Cantitatea de substanță absorbită crește de obicei linear cu logaritmul mărimii suprafeței specifice (22), de pH-ul soluției, de forma sării, de bază sau de combinația complexă a substanței active, de solvatare și viscozitatea mediului (1, 22 a, 23, 24, 25).

Eficacitatea substanțelor medicamentoase greu solubile poate fi crescută prin utilizarea unor substanțe tensioactive pînă sau sub concentrația micelară critică (CMC) (26); această concentrație depășită poate influența eficacitatea substanței prin micșorarea sau întirzierea absorbției datorită formării unor complecși cu micelii mari, polimere, ale substanței tensioactive, care nu mai permite traversarea mucoaselor (27).

Determinarea solubilității și a vitezei de solubilitate a substanțelor polimorfe poate fi realizată în felul următor:

a) Se aduce în contact într-un anumit solvent un exces de formă polimorfă și se agită la o temperatură constantă. Se prelevează apoi probe la intervale anumite, care se filtrează și în care se dozează cantitatea de substanță trecută în soluție. Operațiile se continuă pînă se atinge punctul de saturare (28).

Higuchi (29) a adoptat această metodă la măsurarea vitezei lente de dizolvare a unor polimorfi și de către Milosovich (30) la determi-

- 
- (18) R. M. ATKINSON, C. BEDFORD, K. J. CHILD, E. G. TOMICH — *Nature*, 193, 588 (1962).
  - (19) K. MARSHALL — *Cron. Chim.*, 23 (1969).
  - (20) W. REETZ, P. SPEISER — *Pharm. Acta Helv.*, 44, 65 (1969).
  - (21) P. SPEISER — *Deutsch. Apoth. Ztg.*, 110, 942 (1970).
  - (22) G. LEVY, J. R. LEONARDS, J. A. OROCKNAL — *J. Pharm. Sci.*, 54, 171 (1965).
  - (22 a) L. S. CARVALBO — *Rev. Port. Farm.*, 20, 165 (1970).
  - (23) L. LACHMAN, W. C. ROSMAN — *J. Amer. Pharm. Ass.*, NS 12, 215 (1972).
  - (24) J. W. POOLE, G. OWEN, J. SIVERIO, J. H. FREYHEF, S. B. ROSEMAN, *Curret Ther. Res.*, 10, 292 (1968).
  - (25) G. LEVY, W. J. JUSKEV — *J. Pharm. Sci.*, 54, 219 (1965).
  - (26) M. GIBALDI, S. FELDMAN — *J. Pharm. Sci.*, 59, 207 (1970).
  - (27) W. SORKI, S. G. SORKI — *J. Pharm. Sci.*, 54, 71, 277 (1965).
  - (28) W. I. HIGUCHI, P. K. LAU, T. HIGUCHI, J. W. SHELL — *J. Pharm. Sci.*, 52, 150 (1963).
  - (29) W. I. HIGUCHI, N. A. MIR, S. J. DESAI — *J. Pharm. Sci.*, 54, 1405 (1965).
  - (30) G. MILOSOVICH — *J. Pharm. Sci.*, 53, 484 (1964).



narea solubilității formelor polimorfe puțin stabile, care se transformă rapid.

b) Se măsoară vitezele de dizolvare după axele cristalelor determinând prin măsurători optice micșorarea distanțelor dintre două fețe paralele ale unui monocristal, cu ajutorul unei băi termostatate supusă agitării mecanice regulate (31).

c) Se observă sub microscop la diferite temperaturi pe o placă Köfler, cristalele împreună într-o picătură de soluție saturată a aceleiaș compus. Forma cea mai puțin solubilă, deci mai stabilă, va crește, iar forma polimorfă cea mai solubilă, cea metastabilă, se va dizolva. Acest fenomen se produce cu atât mai rapid cu cât diferența de solubilitate a celor două forme este mai mare. Se poate astfel determina temperatura de tranziție cu o precizie de 0,1 grade (3).

Determinarea solubilității modifațiilor metastabile este dificilă mai ales în cazul în care stabilitatea polimorfilor este redusă. În timpul procesului de dizolvare are loc o involuție către forma polimorfă stabilă și încep să se înmulțească cristalele mai greu solubile ale acestei forme. În cazul unei creșteri lente a cristalelor în solventul respectiv, transformarea formei metastabile în cea stabilă se face lent și determinarea practică a solubilității este posibilă. În cazul în care stabilitatea polimorfilor este mai redusă se poate folosi metoda propusă de Kanke, Sekiguchi și col. (11, 12).

Modificațiile polimorfe metastabile avînd o solubilitate superioară celor stabile, solubilitatea lor relativă se calculează cu ajutorul relației: (32)

$$S_{\text{relativă \%}} = \frac{S_m - S_s}{S_s} \cdot 100$$

unde  $S_s$  și  $S_m$  sînt solubilitățile modifației polimorfe stabile, respectiv metastabile.

Kuhnert-Brandstätter studiind influența polimorfismului asupra solubilității substanțelor medicamentoase (33) a indicat o creștere a acesteia cu 72% la pH 3,8, în cazul modifației metastabile a tro-mexanului și de 80%, la pH 7,3, în cazul sulfatiazolului. Aceste diferențe scad cu creșterea temperaturii și devin egale la punctul de tranziție al celor două modifații. Peste acest punct solubilitatea polimorfului mai ușor solubil la temperatura ordinară devine mai greu solubilă și invers.

(31) R. TAWASHI — *Science*, 160, p. 76 (1968).

(32) M. KUHNERT-BRANDSTÄTTER, A. MASTINEK — *Microchim. Acta*, 909 (1965).

(33) M. KUHNERT-BRANDSTÄTTER — *Microchim. Acta*, 909 (1965).



Un factor deosebit de important în determinarea vitezei de dizolvare îl constituie existența unei suprafețe constante a probei de examinat în contact cu solventul. În această privință folosirea discurilor (comprimatelor), care oferă o suprafață constantă și reproductibilă a probei de cercetat, este folosită sub varianta discului rotativ sau staționar (34).

Kanke și col. (34) au îmbunătățit și simplificat metoda de măsurare a vitezei de dizolvare a substanțelor medicamentoase în stare solidă în apă, folosind discuri (comprimate) confecționate prin comprimarea substanțelor pure aduse la un anumit grad de pulverizare sau amestecuri ale acestora cu policlorură de vinil (PCV), liant practic insolubil în mediu de dizolvare și inert pentru substanța de determinat, pentru substanțele medicamentoase care nu pot fi comprimate direct.

Prin măsurarea vitezei de dizolvare a acidului salicilic (AS), acidului benzoic (AB) și a formelor polimorfe  $\beta$ , metastabilă și  $\alpha$ , stabilă a sulfatazolului (ST), autorii citați au calculat solubilitățile acestor substanțe, ale căror valori coincid cu cele determinate prin metode convenționale. Valorile găsite pentru acidul salicilic, la 2°, 30°, 35° și 40° sînt de 1,66 mg/ml, 2,57 mg/ml, 3,12 mg/ml și 3,51 mg/ml. În cazul discurilor preparate dintr-un amestec de acid benzoic și PCV în raport de 2 : 1 și 1 : 1, solubilitatea AB la 25° a fost de 3,22 mg/ml și 3,25 mg/ml, valori concordante cu cele obținute prin metoda echilibrului 3,21 mg/ml și 3,33 mg/ml.

Solubilitatea polimorfilor  $\alpha$ , stabil și  $\beta$ , metastabil ai ST, determinată prin metoda propusă pe discuri de ST cu PCV a fost de 479,2 mg/l, respectiv de 819,2 mg/l.

În timpul determinării solubilității polimorfului  $\beta$ , obținut prin recristalizări repetate din *n*-propanol, metastabil din punct de vedere termodinamic, nu s-a observat nici o transformare a formei  $\beta$  în  $\alpha$ , cu toate că Higuchi și col. (35) și Milosovich (36) au arătat că această transformare este foarte rapidă în soluție apoasă și în soluție hidroalcoolică. Unii autori (34) presupun că această formă „stabilă” a  $\beta$ -ST, se datorește existenței unui defect de rețea. De altfel spectrele IR, difracția la raze X și DSC al polimorfului  $\beta$  „stabil”, au fost identice cu cele ale polimorfului  $\beta$  „nestabil”, care se transformă foarte ușor în mediu apos în polimorful  $\alpha$ , stabil.

(34) MOTOKO KANKE, K. SEKIGUCHI — *Chem. Pharm. Bull.*, 21, 4, 871—877 (1973).

(35) W. I. HIGUCHI, P. D. BERNARDO, S. C. MEHTA — *J. Pharm. Sci.*, 56, 200 (1967).



# 4.

## POLIMORFISMUL SUBSTANȚELOR MEDICAMENTOASE ANORGANICE ȘI ORGANICE

### SUBSTANȚE ANORGANICE

Unele substanțe anorganice prezintă modificări polimorfe foarte deosebite între ele, iar la altele diferențele existente sînt mici și greu de observat.

Carbonul cu cele două modificări cristaline — *diamantul* și *grafitul* — reprezintă cel mai tipic exemplu de polimorfism ale cărui faze cristaline prezintă cele mai mari deosebiri atît în ceea ce privește structura cît și proprietățile. Astfel în *rețeaua diamantului*, cubică cu fața centrată, fiecare atom de carbon, hibridizat  $sp^3$ , este înconjurat în mod uniform, la o distanță de 1,54 Å de alți patru atomi simetrici față de el, astfel încît în ansamblu formează un tetraedru perfect (fig. 1).

*Grafitul* cristalizează în sistemul hexagonal (fig. 2), cu rețea stratificată, avînd atomii de carbon din același plan, hibridizați  $sp^2$ , la o distanță de 1,92 Å, iar distanța dintre doi atomi de carbon situați în două planuri alăturate de 3,40 Å.

Diferența mare de structură cristalină explică și proprietățile fizice și chimice deosebite ale acestor substanțe. Astfel diamantul este incolor, transparent cu luciu adiamantin,  $d = 3,51$ , duritatea 10, indicele de refracție ridicat 2,4 care determină luciul său puternic, rău



conducător de electricitate, cu o reactivitate chimică scăzută. Nu arde în aer decât la  $850^{\circ}$ , iar într-un curent de oxigen la  $750^{\circ}\text{C}$ ; este rezistent față de acizi, baze și halogeni; topit cu azotat de potasiu se oxidează.

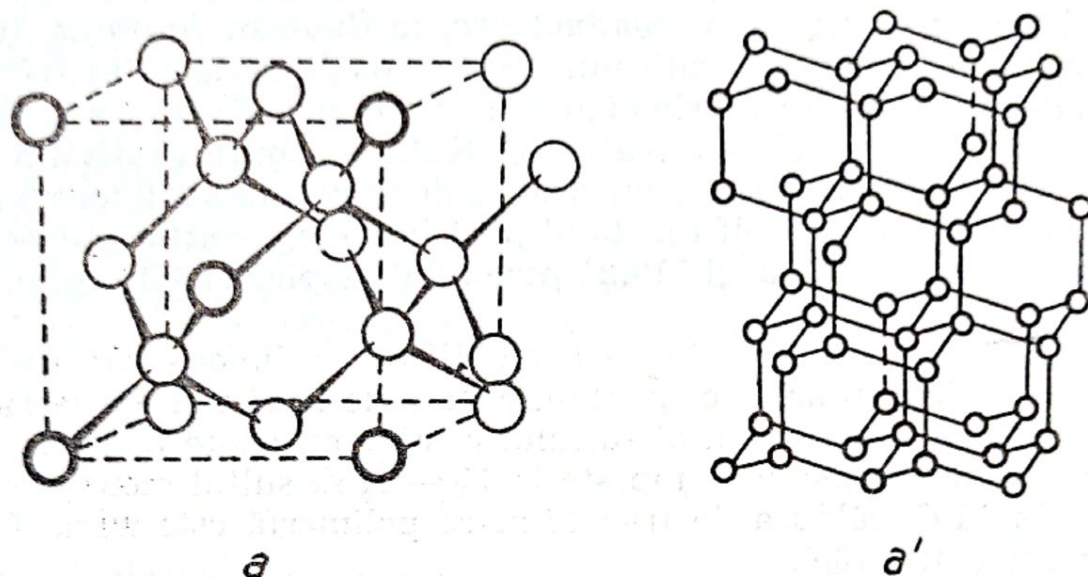


Fig. 1 (a și a') — Rețeaua diamantului.

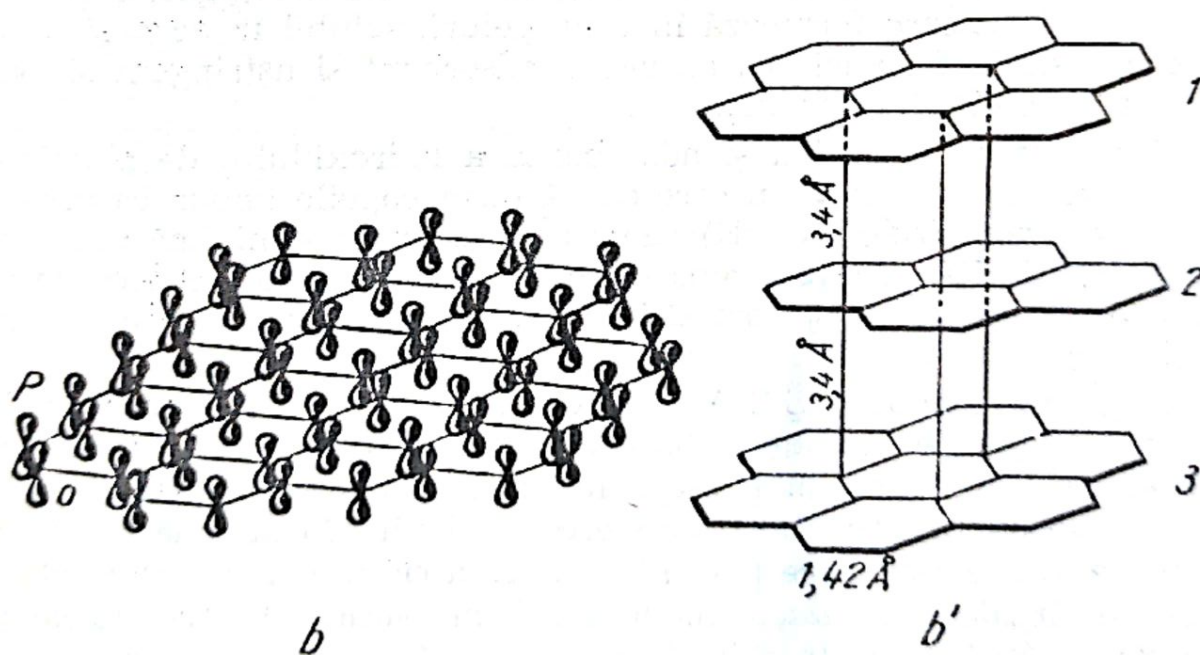


Fig. 2 (b și b') — Rețeaua grafitului.

Grafitul este negru, opac, cu luciu metalic,  $d = 2,1$ , duritate 1,0, este maleabil, bun conducător de electricitate și căldură, cu o reactivitate chimică superioară. În aer nu se aprinde, iar în oxigen arde



la  $690^{\circ}$ . Structura sa stratificată, cu legături slabe între planurile diferite de atomi, permite pătrunderea unor atomi, molecule sau ioni între straturile de atomi de carbon formînd *combinații interstițiale* sau *lamelare conductoare*, ca cele formate cu unele metale alcaline, K, Rb, Cs, substanțe compuse:  $\text{CuCl}_2$ ,  $\text{CrCl}_3$ ,  $\text{FeCl}_3$ ,  $\text{UCl}_4$ ,  $\text{MoI}_3$ ,  $\text{FeS}_2$  și bisulfitul de grafit sau *neconductoare*, ca *fluorura de grafit*  $(\text{CF})_n$ , obținută prin încălzirea grafitului degazat cu fluor la  $300\text{—}400^{\circ}$  sau oxidul de grafit, preparat prin acțiunea  $\text{KClO}_3$  în acid azotic sau a unui amestec anhidru de  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{NaNO}_3$  și  $\text{KMnO}_4$  asupra grafitului (36).

Sulfurul cristalizează, sub temperatura de topire, în două forme polimorfe: *sulfurul rhombic* (sulf  $\alpha$ ), stabil pînă la  $95,5^{\circ}$  și *sulfurul monoclinic* (sulf  $\beta$ ), stabil între  $95,5^{\circ}$  și  $119,2^{\circ}$ , punctul de topire al sulfurului monoclinic.

Transformarea între cele două modificări polimorfe ale sulfurului este reversibilă, nu are loc spontan, ci lent de la cîteva ore la cîteva zile. Din această cauză p.t. al sulfurului rhombic nu poate fi determinat exact; încălzit repede el se topește la  $112\text{—}113^{\circ}$ ; sulfurul monoclinic se topește la  $119^{\circ}$ ; căldura de transformare polimorfă este mică ( $0,174$  Kcal/atom g sulf) (30).

În farmacie se folosește sulfurul rhombic ( $\alpha$ ).

*Hidroxidul de aluminiu*,  $\text{Al}(\text{OH})_3$ , pulbere amorfă, practic insolubilă în apă cu care formează în timp geluri, solubil în acizi și baze, este folosit în farmacie ca antiacid, adsorbant și astringent și este oficial în multe farmacopei.

Activitatea antiacidă și adsorbantă a hidroxidului de aluminiu comercial este diferită, din care cauză farmacopeile impun ca preparatele farmaceutice cu  $\text{Al}(\text{OH})_3$  să posede o capacitate minimă de legare acidă față de HCl. Astfel preparatele sub formă de pulberi trebuie să conțină cel puțin 40% compuși bazici ai aluminiului, calculați ca  $\text{Al}_2\text{O}_3$ .

După farmacopeea S.U.A. ed. XVII, gelul fluid de hidroxid de aluminiu, trebuie să conțină 3,6—4,4%  $\text{Al}_2\text{O}_3$ . Capacitatea de legare acidă mai intensă sau mai puțin intensă, de mai lungă sau de mai scurtă durată, însoțită de o creștere a pH-ului în stomac de 3—5, depinde în cea mai mare măsură de natura cristalină sau coloidală a hidroxidului de aluminiu, de modul lor de preparare. Din această cauză Littman (37) denumesc gelurile de hidroxid de aluminiu, preparate prin acțiunea bicarbonatului de sodiu asupra soluțiilor de clorură de aluminiu, ca „tipuri reactive”, spre deosebire de cele preparate cu

(36) I. GRECU — Chimia nemetalelor, Xerox, I.M.F. Cluj, p. 300 (1972).

(37) A. LITTMAN — *Gastroenterology*, 52, 948 (1967).



ajutorul hidroxidului de amoniu care sînt „tipuri nereactive“. Primele manifestă o capacitate superioară de tamponare a conținutului stomacal al bolnavilor cu un conținut ridicat de acid clorhidric.

După Gastuche și col. (38) gelurile de hidroxid de aluminiu, precipitate cu baze sau hidroxid de amoniu, se împart după aspectul lor morfologic și solubilitatea în acizi și baze în: geluri Ca, amorse și ușor solubile, geluri C $\beta$ , moderat solubile și geluri C $\gamma$ , slab solubile. La pH 7,5 gelurile Ca, trec în cîteva ore în geluri C $\beta$ , iar acestea trec în cîteva săptămîni în geluri C $\gamma$ . La pH 10,2 aceleași transformări au loc după o săptămînă.

În tabela 2 sînt trecute unele substanțe anorganice medicamentoase care prezintă fenomenul de polimorfism. Temperaturile de transformare polimorfă pentru unele substanțe anorganice cu utilizări largi industriale (în tehnică) se pot urmări în tabela 3.

## SUBSTANȚE ORGANICE

În cadrul substanțelor organice polimorfismul este și mai răspîndit. Se apreciază că 1/3 din toți compușii organici sînt polimorfi. Un reper-toar al substanțelor organice polimorfe a fost întocmit de către Deffet (39).

După Kuhnert-Brandstätter (45) frecvența modificaliilor polimorfe pentru unele grupe de substanțe medicamentoase organice poate fi urmărită în tabela 4.

Numărul modificaliilor polimorfe pentru aceeași substanță este diferit. Așa de exemplu la progesteronă și acetatul de cortizonă se cunosc în cel puțin 5 forme cristaline distincte, cele mai multe sulfamide prezintă 2—7 modificali polimorfe, barbitalul 6, fenobarbitalul 11, etc.

În literatura de specialitate din ultimii ani polimorfismului substanțelor medicamentoase a început să i se acorde o atenție din ce în ce mai mare. Dintre studiile mai detaliate privind polimorfismul unor grupe de substanțe medicamentoase ca: barbiturice, hormoni steroizi, sulfamide etc., menționăm lucrările lui Kuhnert-Brandstätter și col. în Austria, R. J. Mosley în Anglia, J. Haleblan și Mc Crone în S.U.A. (3), D. G. Simons și col. în Canada, L. Borka și col. în Suedia etc.

(38) M. C. GASTUCHE, A. HERBICLON — *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 7, 1404 (1962).

(39) L. DEFFET, „Répertoire des Composés Organiques Polymorphes“. De Soer, Liège, Belgium (1942).



Substanțe polimorfe anorganice medicamentoase

Denumirea	Formula	Minerul	Sistem cristalin	Proprietăți
1	2	3	4	5
Aluminiu fluorură	$\text{AlF}_3$	—	rombic	p.t. 1040; $d=2,40$ ;
Aluminiu fluorură	$\text{AlF}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$	—	triclin	$d=3,07$ .
Aluminiu hidroxid	$\text{Al}(\text{OH})_3$	bayerită	monoclin	
Aluminiu hidroxid	$\text{Al}(\text{OH})_3$	hidrargilită	hexagonal	p.t. 2050;
Aluminiu oxid $\alpha$	$\text{Al}_2\text{O}_3$	corindon	cubic compact	$d=4,0$
Aluminiu oxid $\gamma$	$\text{Al}_2\text{O}_3$	—	rombic	$d=3,41$
Aluminiu oxihidroxid- $\alpha$	$\text{AlO}(\text{OH})$	diaspor	rombic	
Aluminiu oxihidroxid- $\gamma$	$\text{AlO}(\text{OH})$	boemit	rombic	
Aluminiu silicat		sillimanit	rombic	$d=3,25$
		anduzit	rombic	$d=3,1-3,2$
		destenul	triclin	$d=3,56-3,68$
Antimoniu trioxid	$\text{Sb}_2\text{O}_3$	senarmonit	cubic	p.t. 656; $d=5,2$
Antimoniu trioxid	$\text{Sb}_2\text{O}_3$	valentenit	rombic	p.t. 656; $d=5,67$
Arsen trioxid	$\text{As}_2\text{O}_3$	arsenolit	cubic	$d=3,87$
Arsen trioxid	$\text{As}_2\text{O}_3$	claudetit	monoclin	stabil 250°
Arsen trioxid	$\text{As}_2\text{O}_3$	—	amorf	$d=3,71$
Antimoniu sulfură	$\text{Sb}_2\text{S}_3$	stibină	ortorombic	$a=11,229$ ; $b=11,310$ $c=3,839$
Calciu carbonat	$\text{Sb}_2\text{S}_3$	calcită	cubică (neagră)	stabilă între 330—570°
Calciu carbonat	$\text{Sb}_2\text{S}_3$	aragonită	roșie	necristalizat sau slab cristalizat
Calciu sulfat	$\text{CaCO}_3$	anhidrit	romboedru	$n_g=1,654$ — $1,6679$ ; $n_p=1,4847$ — $1,4909$ ; $d=2,71$
Calciu sulfat	$\text{CaCO}_3$	—	rombic	$n_g=1,6994-1,7026$ ; $n_p=1,5397$ — $1,5424$ ; p.t. 825, $d=2,93$
Calciu sulfat	$\text{CaSO}_4$	—	rombic	$n_g=1,614$ ; $n_m=1,576$ ; $n_p=1,570$ ; $d=2,93$
Calciu sulfat	$\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	ghips	monoclin	$n_g=1,530$ ; $n_m=1,523$ ; $n_p=1,521$ ; $d=2,32$
Cobalt sulfat	$\text{CoSO}_4$	—	Forma A (ortorombic)	$a=5,19$ ; $b=7,87$ ; $c=6,51$ Å, $C_{\text{mem}}(D_{2h}^{17})$
Cobalt sulfat	$\text{CoSO}_4$	—	Forma B (ortorombic)	$a=8,62$ ; $b=6,70$ ; $c=4,75$ Å $D_{2h}^{10}$



1	2	3	4	5
Cobalt sulfat	CoSO <sub>4</sub>		Forma C (monoclinic)	a=4,71; b=6,70; c=4,71; P <sub>2</sub> /m
Cupru sulfat	CuSO <sub>4</sub>		rombic	d=3,60
Cupru sulfat	CuSO <sub>4</sub> ·5H <sub>2</sub> O		triclinic	d=2,28
Fier disulfură	FeS <sub>2</sub>	pirită morcasita	cubică	p.t. 1171; d=520; d=4,87 metastabilă
Magneziu sulfat	MgSO <sub>4</sub> ·7H <sub>2</sub> O	Epsomitul	rombică	n <sub>g</sub> = 1,461—1,492; n <sub>m</sub> = 1,455—1,489
Magneziu sulfat	MgSO <sub>4</sub> ·H <sub>2</sub> O	Kiberitul	rombic	n <sub>p</sub> = 1,433—1,469; d=1,64
Mercur iodură	HgI <sub>2</sub> roșie		monoclin	n <sub>g</sub> = 1,586; n <sub>m</sub> = 1,535; n <sub>p</sub> = 1,523; d=2,57
Mercur oxid	HgI <sub>2</sub> galbenă		pătratic	stabilă < 120°
Mercur oxid	HgO roșu		rombic	pct. transformare 120°
Mercur sulfură	HgO galben			
Plumb oxid	HgS	cinabru (roșu)	cubic	stabilă la orice t.
	HgS	metacinabru		
	PbO	litargă		p.t. 884; d=9,52
Siliciu bioxid	SiO <sub>2</sub>	masicot	hexagonal	pct. tranziție 575°
		cuarț — α	romboedric	n <sub>g</sub> = 1,473; n <sub>p</sub> = 1,469; n <sub>m</sub> = 1,469; d=2,27
		tridimit	α — hexagonal	
		tridimit	β — hexagonal	n <sub>g</sub> = 1,487; n <sub>p</sub> = 1,484; d=2,35
		crystalalit	α — cubic	
		crystalalit	β — cubic	n <sub>g</sub> = 2,8352—2,8569; n <sub>p</sub> = 2,5609— 2,6582; d=4,2—5,5
Titan bioxid	TiO <sub>2</sub>	Rutil	tetragonal	Cu alte valori oxide
		1040° ↑↑		n <sub>g</sub> = 2,652—2,709; n <sub>p</sub> = 2,540—2,589
Titan bioxid	TiO <sub>2</sub>	Brookit	tetragonal	n <sub>g</sub> = 2,5170—2,5486; n <sub>p</sub> = 2,4518— 2,5859; d=3,82—3,92
		360° ↑↑	pătratic	d=3,98—4,0; metastabilă
Titan bioxid	TiO <sub>2</sub>	Anatasul	hexagonal	d=3,9—4,2
Zinc sulfură	ZnS	Wurtzită	cubic	
Zinc sulfură	ZnS	Blendă		



Temperatura de tranziție a unor substanțe anorganice cu largi utilizări industriale

$\text{SiO}_2$ :	$\beta$ — cuarț romboedric $d=2,65$ $\downarrow \uparrow 573^\circ$ $\alpha$ — cuarț hexagonal	$870^\circ$ $\longleftrightarrow$	$\beta$ — tridimit hexagonal $d=2,26$ $\downarrow \uparrow 120-160^\circ$ $\alpha$ — tridimit hexagonal, $d=2,28$	$1470^\circ$ $\longleftrightarrow$	$\beta$ — cristo- balit cubic, $d=2,32$ $\downarrow \uparrow 200-275^\circ$ $\alpha$ — cristo- balit cubic, $d=2,27$	lichid $1705^\circ$
$\text{TiO}_2$ :	Anatas (pătratic)	$860^\circ$ $\longleftrightarrow$	brochit (rombic)	$1040^\circ$ $\longleftrightarrow$	rutil (pătratic)	
$\text{ZnS}$ :	Blendă (cubică, $d=3,9-4,2$ )	$1020^\circ$ $\longleftrightarrow$	wurtzită (hexagonală, $d=3,98-4$ )			
$\text{FeS}_2$ :	Marcasită $d=4,8$	$570^\circ$ $\longrightarrow$	Pirită $d=5,0$			
$\text{HgI}_2$ :	Iodură de mercur (II) (roșie) (pătratic)	$120^\circ$ $\longleftrightarrow$	Iodură de mercur (II) galbenă (rombic)			
$\text{CaCO}_3$ :	Calcita	$\longleftrightarrow$	Aragonita			
$\text{Al}_2\text{O}_3$ :	$\gamma$ — $\text{Al}_2\text{O}_3$ (cubic)	$1000^\circ$ $\longrightarrow$	$\alpha$ — Corindon (hexagonal)			



În țara noastră primele cercetări privitoare la polimorfismul sulfametoxipirimidinei și a absorbției in vitro a palmitatului de cloramfenicol au fost efectuate de Sofia Arizan și col. (40), respectiv de I. Cruceanu și col. (72).

Tabela 4

Polimorfismul unor substanțe medicamentoase

Substanțe medicamentoase	Forme cercetate	Polimorfism %	Modificații incluse în preparate farmaceutice %
Barbiturice	38	63	11
Hormoni steroizi	48	67	17
Sulfamide	40	40	23

Lucrări de sinteză privind polimorfismul substanțelor medicamentoase sînt extrem de reduse și de sumare (3, 41, 42, 43, 44), din care cauză am socotit că sintetizarea datelor bibliografice publicate în acest domeniu de actualitate al științelor farmaceutice într-o monografie, nu ar fi lipsită de interes.

- (40) SOFIA ARIZAN, M. STERESCU, G. GĂȚA, C. CRĂCIUN, M. TIMAR, I. HÄDRICH, V. BĂNULESCU — Al VI-lea Congres național de farmacie, Buc., 1973 (rezumate), p. 217.
- (41) L. KROWCZYNSKI — *Farmacya Polska*, 27, 12, 931—941 (1971).
- (42) E. SAIAS — *Ann. Pharm. Fr.*, 29, 4, 263—270 (1971).
- (43) M. HOEKE — *Pharm. Weekbl.* 104, 931—951 (1969).
- (44) R. MÜNZEL — *Progress in Drug Reserch*, vol. 14, p. 309 (1971).
- (45) M. KUHNER-BRANDSTÄTTER — *Purre Appl. Chem.*, 10, 133 (1965).



# 5.

## APLICAȚIILE POLIMORFISMULUI ÎN FARMACIE

### GENERALITĂȚI

Obținerea unei substanțe medicamentoase într-o anumită formă polimorfă se poate realiza printr-o alegere corespunzătoare a condițiilor de cristalizare din soluții (solvent, temperatură, viteză de cristalizare, pH) sau din topituri la diferite temperaturi, sublimare pe suprafețe la temperaturi și viteze diferite, sublimare în vid, adăugare intenționată a unor impurități etc., așa cum se poate constata prin parcurgerea prezentului material.

Din punct de vedere termodinamic modificările metastabile sînt mai solubile în apă și au o reactivitate chimică și biologică superioară modificărilor polimorfe stabile, proprietăți deosebit de importante în utilizarea unor astfel de substanțe în scop terapeutic (48, 49, 50).

Din punct de vedere farmaceutic folosirea modificărilor polimorfe cu cea mai ridicată activitate biologică poate duce la obținerea unor forme farmaceutice cu activitate diferită pentru același medicament, în funcție de forma cristalină și activitatea polimorfului folosit.

(46) C. M. ANDERSON — *Australian J. Pharm.*, 47, p. 44 (1966).

(47) J. D. MULLINS, T. J. MACEK — *J. Amer. Pharm. Ass. Sci.*, 49, p. 245 (1960).

(48) B. E. BALLARD, E. NELSON — *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 135, p. 120 (1962).

(49) W. I. HIGUCHI, P. D. BERNARDO, S. C. MEHTA — *J. Pharm. Sci.*, 56, p. 200 (1967).

(50) T. HIGUCHI — *J. Amer. Pharm. Ass., Sc. Ed.*, 47, p. 657 (1958).



În tehnica farmaceutică cunoașterea comportării diferitelor modificări polimorfe prezintă o importanță cu totul deosebită pentru prepararea unor medicamente active în forme farmaceutice corespunzătoare. În cazul în care substanțele active componente ale unei forme farmaceutice prezintă forme polimorfe metastabile, la prelucrarea acestora în forma farmaceutică respectivă, ea tinde să evolueze spre forma stabilă, cu activitate biologică inferioară sau chiar inactivă biologic (46, 47).

În același timp forma stabilă avînd o solubilitate inferioară poate duce la apariția în timp a unor precipitate cristaline, a unor aglomerate, a modificării viscozității etc., în cadrul formelor farmaceutice respective, făcînd astfel de preparate de nefolosit.

În cazul în care stabilitatea farmaceutică a preparatului impune folosirea unei forme polimorfe stabile, structura rețelei sale cristaline, solubilitatea și reactivitatea sa inferioară, poate influența într-o măsură mai mare sau mai mică activitatea sa biologică, biodisponibilitatea substanței active, obținînd un preparat farmaceutic cu o activitate redusă sau chiar lipsit de activitate (46, 47).

În cazul în care urmărim o ameliorare a proprietăților farmacologice ale compușilor greu solubili, se pot folosi modificări metastabile, cu condiția de a alege astfel adjuvanții necesari preparării formei farmaceutice de administrare încît aceștia să împiedice evoluția formei metastabile, termodinamic mai puțin stabilă, cu activitate biologică crescută, spre modificarea termodinamic stabilă, cu o activitate biologică redusă sau chiar lipsită de activitate.

În mod analog cînd este de preferat folosirea unei modificări polimorfe metastabile, alegerea trebuie făcută în așa mod încît transformarea sa într-o modificare stabilă să aibă loc lent într-un interval de timp care să depășească administrarea sau conservarea normală a medicamentului prescris.

Comportarea diferită a modificărilor polimorfe impune deci cunoașterea cît mai detaliată a proprietăților fizice și chimice ale substanțelor polimorfe cristalizate, dînd răspuns mai ales la întrebările: care este stabilitatea modificărilor polimorfe, este reversibil sau ireversibil polimorfismul substanței solide, adică transformarea ei este enantiotropă sau monotropă, are loc de la o formă metastabilă la una stabilă, care este timpul necesar acestei transformări, care este solubilitatea în vitro și absorbția, deci biodisponibilitatea in vivo a substanței polimorfe metastabile sau stabile etc.

Ținînd seama de consecințele posibile pe care le implică alegerea nejudicioasă a unei modificări polimorfe a unei substanțe medicamentoase incorporată într-o formă farmaceutică, cît și de frecvența ridicată a polimorfismului la substanțele organice (45), în de-



pistarea acestui fenomen la substanțe medicamentoase active, s-a emis ipoteza dacă nu există anumite tipuri structurale capabile să determine o eventuală predispoziție pentru polimorfism. Se pare că o evaluare a entropiei și entalpiei de tranziție și de fuziune, cuplată cu comparația spectrelor IR și a difracției la raze X la serii de compuși chimici înrudiți din punct de vedere structural, ar putea oferi informații utile în ceea ce privește corelarea frecvenței apariției polimorfismului cu anumite aspecte ale structurii chimice (188).

Alegerea judicioasă a structurii cristaline a principiilor active ar trebui să constituie o preocupare de seamă a specialiștilor din domeniul medicamentelor, și care să înglobeze atât aspecte termodinamice legate de stabilitate, cunoașterea structurilor cristaline și a energiei de rețea, cât și pe cele privitoare la comportarea substanței medicamentoase în organism, din care cauză folosirea modificărilor polimorfe în forme farmaceutice, trebuie făcută cu prudență. Se impune de asemenea ca studiul actualelor substanțe medicamentoase cristalizate, cât și a celor ce urmează a fi introduse în terapeutică să fie amănunțit cercetate și din punct de vedere al existenței formelor polimorfe.

## OBȚINEREA ȘI STABILITATEA UNOR FORME FARMACEUTICE

Formele polimorfe influențează în mod simțitor calitatea preparatelor farmaceutice atât în ceea ce privește stabilitatea cât și a acțiunii lor biologice diferite, așa după cum vom putea vedea în exemplele de mai jos.

### Suspensii

Substanțele medicamentoase încorporate în forme farmaceutice sub formă de suspensii apoase sau uleioase pot fi influențate de natura formei polimorfe atât în ceea ce privește administrarea parenterală, ca urmare a creșterii sensibile a cristalelor (50a) cât și a micșorării solubilității și deci a absorbției (51, 52). Se pot produce aglomerări ale produsului activ suspendat care să împiedice repartiția sa uniformă prin agitare, în urma trecerii de la o formă polimorfă metastabilă la una stabilă. Ca urmare, introducerea unor astfel de preparate în seringi, pentru administrare injectabilă, devine imposibilă, iar folosirea lor sub formă de instilații, colire, este dureroasă (3, 50).

(50 a) H. DELONCA, M. A. JULIEN, J. P. LAGET, J. M. PARENT — *J. Pharm. Belg.*, 29, 1, 16—30 (1974).

(51) T. J. MACEK, U. S. Patent, 2, 671, 750, Martie 9 (1954).

(52) B. J. MOGERLEIN, J. K. DALE, L. W. WATCHEL, U. S. Patent. 2, 828, 319, martie 25, (1958).



## Unguente

În cazul unguentelor care conțin ingredientul activ suspendat în baza de unguent, pot interveni, la folosirea greșită a unui polimorf, o inversare de faze într-o fază mai stabilă, care să ducă la obținerea unor unguente granuloase, inacceptabile cosmetic sau produse în care ingredientul activ este distribuit neuniform (50).

Suspendarea unei faze metastabile cu solubilitate ridicată în baza de unguent, prezintă riscul apariției germenilor de cristalizare a unei modifiții mai puțin solubile, care duce la schimbarea distribuției mărimii cristalelor în sistem, ca urmare a înlocuirii treptate a formei metastabile de către cea stabilă.

În cazul în care transformarea modifiții metastabile în cea stabilă are loc foarte încet, se pot folosi astfel de forme la prepararea unguentelor, cremelor de față etc.

## Soluții

Solubilitatea substanțelor active prezintă o importanță deosebită la prepararea soluțiilor. În cazul în care se folosește o formă metastabilă a substanței medicamentoase a cărei concentrație depășește solubilitatea de echilibru a unei modifiții mai puțin solubile, rezultă o formulare nestabilă termodinamic.

Unele soluții care sînt suprasaturate în privința formei stabile a substanței medicamentoase pot rămîne în această stare perioade relativ lungi de timp.

Formarea întîmplătoare a germenilor de cristalizare a formei stabile, duce la apariția cristalelor în soluție pînă se ajunge la un echilibru față de această formă. Astfel de cazuri sînt frecvente la substanțele medicamentoase puțin solubile în apă, ca de exemplu: corticosteroizii. În astfel de cazuri rezolvarea se poate face prin adăugarea unui cosolvent pentru forma polimorfă mai greu solubilă.

## Supozitoare

Formele polimorfe ale bazei de supozitoare pot duce la obținerea unui produs care suferă o modificare a caracteristicilor sale de topire. Astfel dacă punctul de topire al bazei de supozitoare depinde de temperatura corpului animal pentru eliberarea componentului activ, atunci o modificare mică a p.t. poate avea consecințe serioase privind utilizarea unor astfel de supozitoare.



În cazul în care p.t. este scăzut, produsul se poate înmuia sau topi la temperatura de păstrare în farmacie, iar dacă punctul său de topire devine mai ridicat decât cel anticipat, dizolvarea supozitorului la administrare devine necorespunzătoare.

Untul de cacao, ca multe alte trigliceride care prezintă trei forme polimorfe, se întâlnește sub patru forme cristaline  $\gamma$  cu p.t. = 18°;  $\alpha$  (p.t. = 22°),  $\beta'$  (p.t. = 28°) și  $\beta$  (p.t. = 34,5°).

Supozitoarele preparate prin topirea untului de cacao la 60—70°, turnarea în forme și răcire rapidă la frigider, se topesc la 30°, ceea ce face folosirea lor impracticabilă vara, deoarece se topesc (lichefiază ușor) chiar în timpul administrării lor bolnavilor.

Supozitoarele preparate prin încălzirea untului de cacao numai cu câteva grade peste punctul său de topire, vor avea un punct de topire mai ridicat și se pot administra și minui cu ușurință.

Untul de cacao topit și încălzit la 60—70°, la răcire suferă o supra-răcire și formează cristalele forme  $\alpha$ , metastabilă, cu p.t. scăzut, care trece lent în forma  $\beta'$  și  $\beta$ . Transformarea este monotropă.

### Comprimate

Comportarea la tabletare a unor pulberi, în care ingredientul activ se găsește în proporție însemnată, este diferită și se datorește, după Shell (52a) structurii interne a cristalelor, mai ales anizotropiei, coeziunii și durității lor. Formele polimorfe ale aceleiași substanțe medicamentoase pot prezenta, din cauza structurii cristaline interne, comportări deosebite la tabletare lor. Din această cauză, alegerea corectă a forme polimorfe, toate celelalte condiții fiind egale, va fi aceea a modității care se pretează cel mai ușor la tabletare.

Deoarece formele metastabile sînt în general ușor prelucrate sub forme de comprimate sau drajeuri, pentru a favoriza obținerea acestora se va ține seama de natura solventului, a agentului de precipitare, a temperaturii de cristalizare, a pH-ului etc. (53).

### Pulberi

Folosind diferența de densitate a polimorfilor enantiotropi, polimorfismul, s-ar putea folosi în industria farmaceutică la prepararea unor medicamente sub formă de pulberi foarte fine de ordinul micro-

(52 a) J. SHELL — *J. Pharm. Sci.*, 52, 100 (1963).

(53) G. ZIMMERMANN — *Oestr. Apotek. Ztg.*, p. 468, 518 (1973).



nilor, obținute astăzi prin metode de micronizare. Astfel încălzirea peste temperatura lor de transformare în alt polimorf a unor modificări polimorfe ale aceleiași substanțe, cu densități diferite, și răcirea lor la temperatura camerei, poate produce modificări în structura cristalelor respective care să ducă la pulverizarea (divizarea) lor în particule foarte fine. Repetarea acestor operații, fără a produce degradarea chimică a produsului, facilitează formarea pulberilor foarte fine.

Polimorfismul influențează și *stabilitatea chimică* a unor substanțe medicamentoase, datorită, fie solvenților adsorbiți la cristalizarea lor din soluții cu formare de solvați, fie modului diferit de absorbție a luminii de către formele polimorfe.

Macek (54) a arătat că penicilina G sodică sau potasică, obținută sub formă amorfă, prin evaporare din soluție, are o stabilitate chimică inferioară penicilinei G sodice sau potasice cristalizate. Astfel penicilina G potasică cristalizată este rezistentă la căldura uscată, fără descompunere semnificativă timp de câteva ore; în aceleași condiții produsul amorf suferă o pierdere considerabilă a activității sale. Această comportare prezintă o importanță deosebită la prepararea tabletelor și drajeurilor și este întâlnită relativ frecvent la compuși polimorfi.

(54) T. J. MACEK — *Am. J. Pharm.* 137, 217 (1965).



## 6.

### ACTIVITATEA BIOLOGICĂ DIFERITĂ A FORMELOR POLIMORFE CRISTALIZATE ȘI AMORFE

Formele polimorfe diferă între ele nu numai prin unele proprietăți fizico-chimice ca: punct de topire, densitate, indice de refracție, solubilitate, căldură și viteză de dizolvare, conductibilitate electrică, tensiune de vapori, proprietăți optice, spectre de raze X, IR etc., dar și prin activitatea lor biologică.

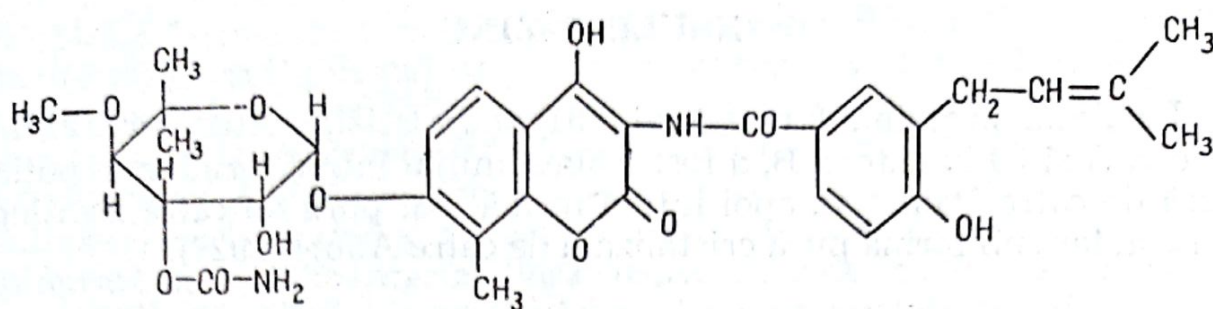
#### NOVOBIOCINA

Antibiotic cu acțiune bacteriostatică și bactericidă, descoperit în 1955 în culturile de *Streptomyces niveus* și *Streptomyces spheroides* (55), independent la trei grupe de cercetători, este un derivat de 4,7-dihidroxi-8-metil-3-amino cumarină legată glucozidic prin oxidrilul din poziția 7 cu o glucidă, novloza și acetilată la grupul aminic din poziția 3 cu restul p-hidroxi-m-metilbutenil-benzoic.

Novobiocina se prezintă atât în cristale rombice cît și sub formă de pulbere amorfă, slab gălbuie, sensibilă la lumină, cu p.t. 132—156°. Are un caracter acid și formează săruri la nivelul funcției oxidrilice de pe nucleul aromatic. Sărurile de sodiu și de calciu sînt folosite în terapeutică.

(55) J. KACZKA și colab. — *J. Am. Chem. Soc.*, 77, 6404 (1955).





Modificația polimorfă cristalizată este puțin stabilă și puțin absorbabilă în organism din care cauză nu formează concentrații sanguine apreciabile la administrare orală; este bioinactivă.

Modificația polimorfă amorfă, este în schimb, de peste zece ori mai solubilă în mediu clorhidric 0,1 n, comparativ cu cea cristalizată. Această diferență de solubilitate favorizează resorbția în mediu gastro-intestinal. Astfel după o administrare la ciine de 12 mg novobiocină cristalizată pe kg/corp, ea nu este decelată în plasmă, în timp ce la forma amorfă se observă o concentrație de 40,6 mg/ml, după o oră. În tabela 5 se poate urmări influența formelor polimorfe asupra resorbției orale a novobiocinei la ciine, în doze de 12,5 mg/kg (56).

**Tabela 5**

Timp de administrare ore	Concentrația plasmatică mg/ml		
	Sarea de sodiu	Forma amorfă	Forma cristalizată
0,5	0,5	5,0	nedecelabilă
1	0,5	40,6	„
2	14,6	29,5	„
3	22,2	22,3	„
4	16,9	23,7	„
5	10,4	20,2	„
6	6,4	17,5	„

Deoarece modificația polimorfă amorfă se transformă lent, în timp, în modificația polimorfă cristalizată, suspensiile de novobiocină se absorb din ce în ce mai greu și își pierd progresiv activitatea in vivo.

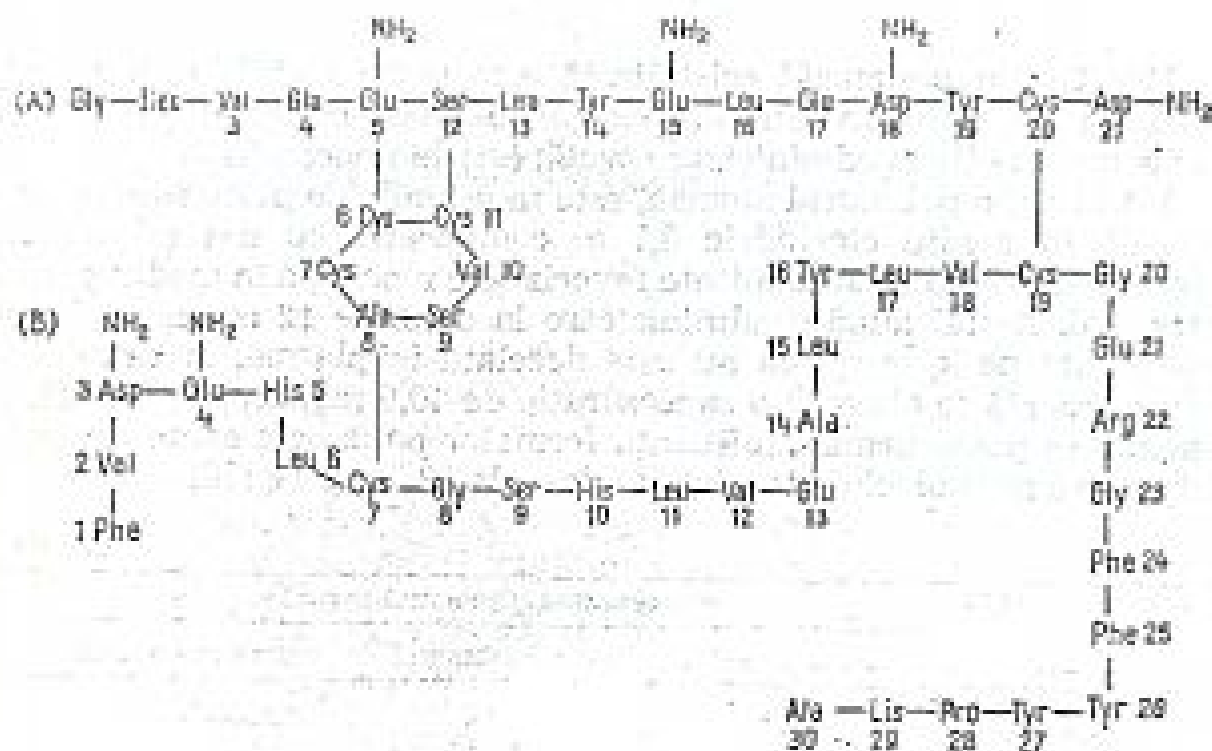
Din această cauză acestor suspensii li se adaugă substanțe adjuvante care măresc vîscozitatea lor, întîrziînd astfel cristalizarea novobiocinei amorfă, ca: metilceluloză, polivinilpirolidonă sau derivați ai acidului alginic. Se pot obține astfel preparate cu o stabilitate și eficacitate terapeutică corespunzătoare.

(56) J. D. MULLINS, T. J. MACEK — *J. Am. Pharm. Ass. Sci.*, 49, 245 (1960).



## INSULINA-ZINC

Insulina, proteină formată din 51 aminoacizi, dintre care 21 în catena A și 30 în catena B, a fost izolată inițial într-o formă mai puțin pură de către Paulescu, apoi într-o formă mai pură de către Banting și Best, iar sub formă pură cristalizată de către Abbel (1926).



Legătura dintre cele două catene, redată mai sus, se face prin intermediul a două punți disulfurice, realizate între moleculele de cisteină (Cys) al catenelor respective și (Cys<sub>6</sub>) și (Cys<sub>14</sub>) din catena A, respectiv B.

Sinteza insulinei a fost realizată în 1963 de către Katsoyannis (57); în organism se găsește combinată coordinativ cu ionul Zn<sup>2+</sup>, prin intermediul grupărilor imidazolice.

Insulina zinc se prezintă sub formă de pulbere albă, amorfă sau cristalizată.

Insulina-zinc amorfă este ușor absorbită și are o durată de acțiune relativ scurtă, în timp ce produsul cristalizat se absoarbe lent și are o durată de acțiune mai îndelungată, din care cauză este folosit la prepararea produselor retard.

(57) KATSOYANNIS și colab. — *J. Chem. Soc.*, 88, 164, 166 (1966).



Multe farmacopei, printre care farmacopecta S.U.A. (58) și cea britanică (59) descriu modul de preparare al suspensiilor de insulină-zinc amorfă și cristalizată sau chiar a unor produse intermediare. Așa de exemplu, în farmacopecta S.U.A. ed. XVII (58) este descrisă și prepararea unei suspensii de insulină-zinc care conține 7 p-complex insulină-zinc cristalizată și 3 p-complex insulină-zinc amorf, cu absorbție și durată de acțiune intermediară suspensiilor de insulină-zinc amorfă și cristalizată. Mărimea particulelor și forma cristalelor influențează deci absorbția produsului și prin urmare activitatea lui biologică.

(58) The United States Pharmacopeia, ed. 17, p. 309—312 (1965).

(59) British Pharmaceutical Codex, the pharmaceutical Press, Ed. London (1968), p. 399 și 400.

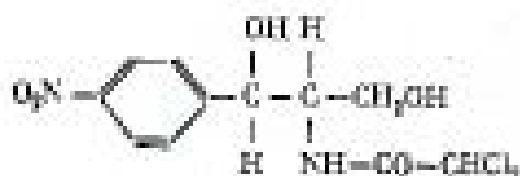


# 7.

## ACTIVITATEA BIOLOGICĂ DIFERITĂ A UNOR FORME POLIMORFE CRISTALIZATE

### CLORAMFENICOLUL

Antibiotic cu spectru larg, descoperit de Burkholder în 1943 în culturile de *Streptomyces venezuelae* și sintetizat industrial, este, din punct de vedere chimic, D (-) treo-1-p-nitrofenil-2-dicloracetamido-1,3-propandiol.



Se prezintă sub formă de cristale fine, aciculare sau pulbere cristalină albă, ușor gălbui, fără miros, cu gust foarte amar, greu solubil în apă (1 : 400) și sensibil la lumină. Deoarece moleculele cloramfenicolului conțin doi atomi de carbon asimetrici adiacenți, prezintă patru forme izomere, două treo și două eritro dintre care numai izomerul d(-)treo este biologic activ.

Polimerismul esterilor acizilor grași (palmic, stearic) ai cloramfenicolului a atras atenția multor cercetători.

În 1967—1968 un amator de pești tropicali rari, care folosea, cu rezultate bune, cloromicetina firmei Park-Davis (U.S.A. — Detroit),



pentru a distruge bacteriile din tancurile cu pești, a înlocuit produsul cu altul mai ieftin, importat din Portugalia. El a observat că noul produs nu s-a dizolvat în tane și era inactiv.

Sesizarea de mai sus, ca și alte reclamații privitoare la efectul terapeutic nesatisfăcător al unor suspensii de cloramfenicol, cercetate de Anderson (46), în cadrul Laboratorului Național pentru standarde biologice din Cambera (Australia), au arătat că preparatele inactivate conțineau polimerul A, inactiv.

În 1960, Almirante (80) și col. au atras atenția pentru prima dată asupra a două forme polimerice ale palmitatului și stearatului de cloramfenicol, cu p.t. diferite, dintre care numai una este eficientă (tabela 6).

Tabela 6

Forme polimerice ale palmitatului (stearatului) de cloramfenicol

Forma		p.t., °C	
		Anderson	Almirante
Palmitat	$\alpha$ — activă	88—90	88—88
	$\beta$ — inactivă	89—92	91—92
Stearat	$\alpha$ — activă	96—98	97—98
	$\beta$ — inactivă	98—100	99—100

Menachemoff (61) a arătat influența structurii cristaline asupra vitezei de hidroliză, factor deosebit de important pentru absorbția în organism a antibioticului.

Dony și De Roeck (62) au urmărit absorbția in vivo pe iepuri a unor suspensii de palmitat de cloramfenicol cu cristale sub formă de plăci sau sub formă de ace sau bastonașe foarte fine și hidroliza enzimatică a acestora in vitro. Hidroliza cristalelor sub formă de plăci nu a fost observată sau a avut loc în foarte mică proporție chiar după 4 ore, în timp ce cristalele mici au fost ușor hidrolizate.

Braeckman și col. (63) au studiat microscopic și microbiologic mai multe suspensii cu palmitat de cloramfenicol de diferite proveniențe și

(80) L. ALMIRANTE, I. de CARNERI, G. COPPI — *Il Farmaco*, ed. pr. 15, 471 (1960).

(61) E. MENACHEMOFF, *Havkesch Halver*, 10, 306 (1960).

(62) J. DONY, A. de ROECK — *J. Pharm. Belg.*, 20, 475 (1965).

(63) P. BRAECKMAN, B. van SEVEREN, J. DONY, A. de ROECK — *Pharmazie*, 21, 737 (1966).



a arătat că produsul amorf sau cristalizat sub formă de ace mici, care nu pot fi măsurate și prezintă mișcări browniene, sînt hidrolizate aproape 100% și este bine absorbit de către iepuri. Preparatele cristalizate sub formă de plăcuțe de dimensiuni de circa 5  $\mu$  sînt hidrolizate numai în proporție de 45%, iar plăcuțele cu dimensiuni de peste 10  $\mu$  nu hidrolizează, iar absorbția lor este foarte slabă sau nulă. Autorii citați au descris modul de preparare a unei suspensii de palmitat de cloramfenicol cu bună absorbție în organism.

Moës (64) a arătat buna absorbție la om a palmitatului de cloramfenicol precipitat după indicațiile lui Braeckman și colab. (63).

Glazko și colab. (65) a arătat că resorbția esterilor de cloramfenicol este direct proporțională cu viteza lor de hidroliză în mediu alcalin; hidroliza acestora este în funcție atât de natura lor chimică cît și de suprafața specifică a particulelor.

Gradul de resorbție al cloramfenicolului palmitat, administrat sub formă de suspensii, este cu atât mai mare cu cît mărimea particulelor sale este mai mică (66).

Maruyama și colab. (67), Tamura și colab. (68) studiind polimorfismul palmitatului de cloramfenicol cu ajutorul spectroscopiei IR și a difracției cu raze X, au arătat existența a două forme polimorfe cristaline  $\alpha$  și  $\beta$ , biologice active și a unei forme amorfe inactive, identică cu forma  $\alpha$ .

Aguiar și colab. (69), reluînd cercetările lui Maruyama și Tamura au identificat trei forme cristaline polimorfe ale palmitatului de cloramfenicol, pe care le-a notat cu A, B și C.

Modificația polimorfă  $\beta$  sau  $\alpha$  este metastabilă și se obține prin dizolvarea la cald a palmitatului de cloramfenicol în alcool absolut (10 g în 200 ml); soluția răcită, la temperatura camerei, se introduce, sub agitare, în 2000 ml apă, cînd se depun microcristale de 0,5—1  $\mu$  sub formă de ace foarte fine (fig. 3).

Modificația polimorfă A sau  $\beta$ , este stabilă și se obține prin solvirea la cald în cloroform (10 g în 20 ml) și cristalizare spontană. Formează cristale mult mai mari de 10—300  $\mu$  (fig. 4).

(64) A. MOËS — *Pharm Acta Helv.*, 41, 280 (1966).

(65) A. J. GLAZKO, W. A. DILL, A. KAZENKO, L. M. WOLF, H. P. CORNES — *Antibiot. and Chemother.*, 4, 516 (1968).

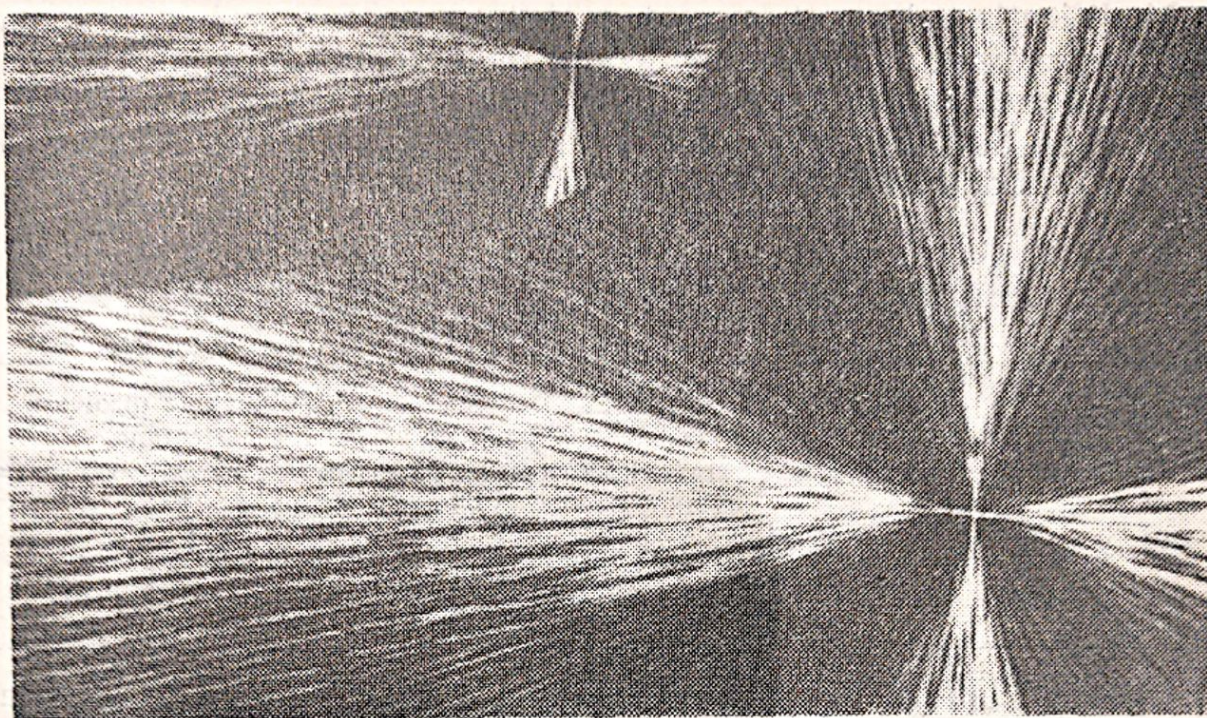
(66) VAN ZEBEN, D. J. BOSTMEYER — *Med. T. Geneesk.*, 160, 1583 (1963).

(67) M. MARUYAMA, N. HAJASHI, M. KISHI — *J. Pharm. Sci.*, 58, 2, 314 (1969).

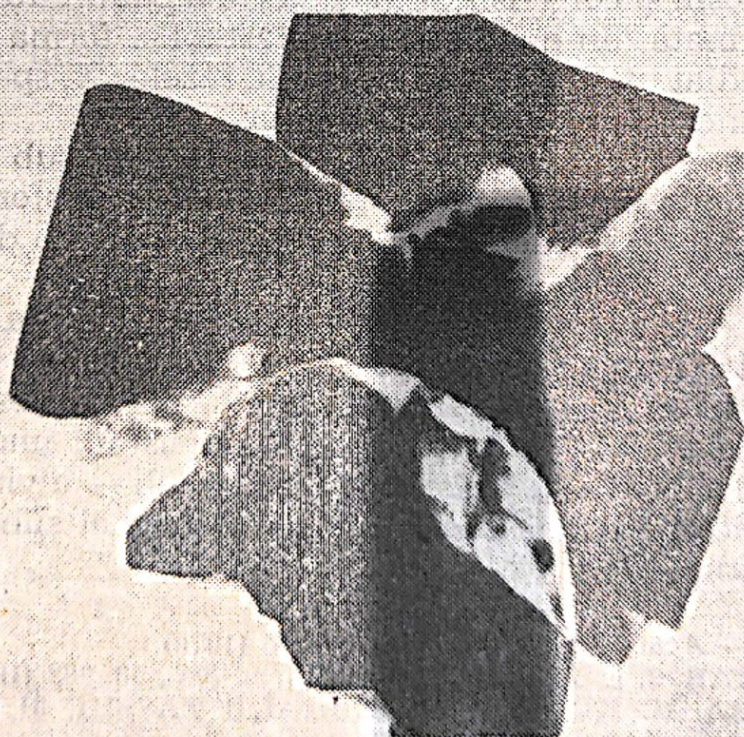
(68) G. TAMURA, H. KUWANO — *J. Pharm. Soc. Jap.*, 81, 733 (1961).

(69) A. J. AGUIAR, J. KREJR, A. W. KINKEL, J. C. SAMYN — *J. Pharm. Sci.*, 56, 847 (1967).





**Fig. 3 — Palmitatul de cloramfenicol forma B sau  $\alpha$ .**



**Fig. 4 — Palmitatul de cloramfenicol forma A sau  $\beta$ .**



Modificația polimorfă amorfă se obține prin răcirea bruscă a unei soluții de palmitat de cloramfenicol în metanol absolut cald (70a), sau prin încălzirea rapidă a palmitatului topit și răcirea la  $-10^{\circ}$  (70b).

Căldura de topire și de dizolvare a modificațiilor polimorfe ale palmitatului de cloramfenicol sînt trecute în tabela 7.

Tabela 7

Căldura de topire și dizolvare a formelor polimorfe ale palmitatului de cloramfenicol

Forma polimorfă	Căldura de topire		Căldura de dizolvare Kcal/mol
	cal/g	Kcal/mol	
B sau $\alpha$	18,45	10,4	15,4
A sau $\beta$	27,35	15,3	21,8
C	19,81	11,0	17,2
amorfă	19,16	10,8	—

Utilizînd analiza termică diferențială (DTA), Borka (70) a arătat existența a 3 forme polimorfe cristalizate ale palmitatului de cloramfenicol — forma A sau  $\beta$ , forma B sau  $\alpha$  și forma C cît și o modifi cație amorfă și a corelat activitatea biologică cu căldura lor de topire, care variază sensibil de la o formă la alta.

După Masatoshi și col. (70c) forma amorfă a palmitatului de cloramfenicol este formată din două forme metastabile, forma  $\delta$  și sub —  $\alpha$ , pe care le-a studiat utilizînd DSC, difracția razelor X, spectroscopia IR și microscopia încrucișată (Crossed Pollars).

Forma  $\delta$  s-a obținut prin răcirea foarte rapidă sub  $0^{\circ}\text{C}$  a palmitatului de cloramfenicol; la încălzire la  $23^{\circ}$  se transformă în forma sub —  $\alpha$ ; spectrul de difracție la raze X se deosebește de al formelor cunoscute.

Forma sub —  $\alpha$  s-a obținut prin încălzirea la  $23^{\circ}$  a formei  $\delta$  sau direct din topitură prin răcire rapidă. Între  $40\text{—}75^{\circ}$  se transformă în forma  $\alpha$  sau  $\beta$  cu cedare de căldură. Forma sub —  $\alpha$  este constituită din cristaliți foarte mici ai formei  $\alpha$  cu dimensiuni imediate de cele critice a nucleilor formei  $\alpha$ . Cristaliți formei sub —  $\alpha$  via  $\delta$  ar fi, după autorii citați, de 3 ori mai mici, decît cei ai formei sub —  $\alpha$  obținuți direct din topitură.

(70) L. BORKA — *Acta Pharm. Suecica*, 7, 1—6 (1970).

(70 a) A. J. AGUIAR, J. E. ZELMER — *J. Pharm. Sci.*, 53, 983 (1960).

(70 b) C. TAMURA, H. KUWANO, YAKUGAKU ZASSHI, 81, 755 (1961), din *Chem. Pharm. Bull.*, 21, 9, 1857 (1973).

(70 c) MASATOSHI A., MIYAMOTO, TOMOAKI KIYOTAKI, NAO A. KISOH, TAKAYOSHI, MITSUNAGA, TADAO MEDA — *Chem. Pharm. Bull.*, 21, 8, 1857—1867 (1973).





Valorile termodinamice determinate de autori sînt:

$$\Delta H_{\text{topire} \rightarrow \text{sub}-\alpha} = -9,2 \pm 0,2 \text{ Kcal/mol},$$

$$\Delta H_{\text{topire} \rightarrow \delta} = -2,8 \pm 0,5 \text{ Kcal/mol},$$

$$\Delta H_{\delta \rightarrow \text{sub } \alpha} = -2,2 \pm 0,7 \text{ Kcal/mol} \text{ și}$$

$$\Delta H_{\text{sub } \alpha \rightarrow \alpha} = -2,0 \pm 0,3 \text{ și}$$

$$\Delta H = -6,1 \pm 0,9 \text{ Kcal/mol (forma sub } -\alpha \text{ via forma } \delta).$$

Diferențele însemnate între  $\Delta H_{\text{sub } \alpha \rightarrow \alpha}$  direct din topitură și prin intermediul formei  $\delta$  este atribuită mărimii granulelor formei sub- $\alpha$ .

Urmărind comportarea unei dispersii suprarăcite a palmitatului de cloramfenicol în prezența unor agenți tensioactivi, după agitare și păstrare la  $40^\circ$ , autorii au observat o creștere bruscă a vîscozității după o oră, datorită formării cristalelor formei sub- $\alpha$ , care se transformă treptat în forma  $\alpha$  sau  $\beta$ , bioactivă.

Spectrele IR ale formei sub- $\alpha$  și  $\alpha$  sînt identice, iar spectrele de difracție la raze X indică pentru forma sub- $\alpha$  picuri foarte largi cu poziție similară formei  $\alpha$ , dar cu intensități mult mai slabe.

Urmărind absorbția la om a unor amestecuri ale formelor A și B conținînd proporții crescînde ale formei B (25, 50, 75 și 100%) și determinînd concentrația cloramfenicolului în sînge și eliberarea sa prin urină, Aguiar și col. (71), au constatat că absorbția este influențată de tipul și concentrația polimorfului cristalin prezent; ea este proporțională cu concentrația polimorfului B, metastabil, a cărei concentrație sanguină este, după 2 ore, de zece ori mai mare decît a polimorfului A (fig. 5).

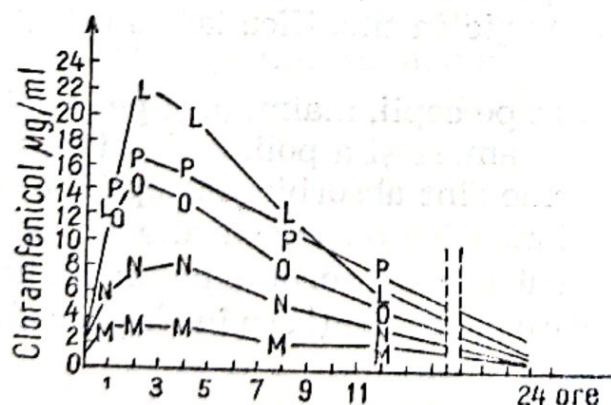


Fig. 5 — Concentrația în ser a unei suspensii de cloramfenicol A și B (Polimorf B în suspensie %). (După AGUIAR: M = 0%; N = 25%; O = 50%; P = 75%; L = 100%).

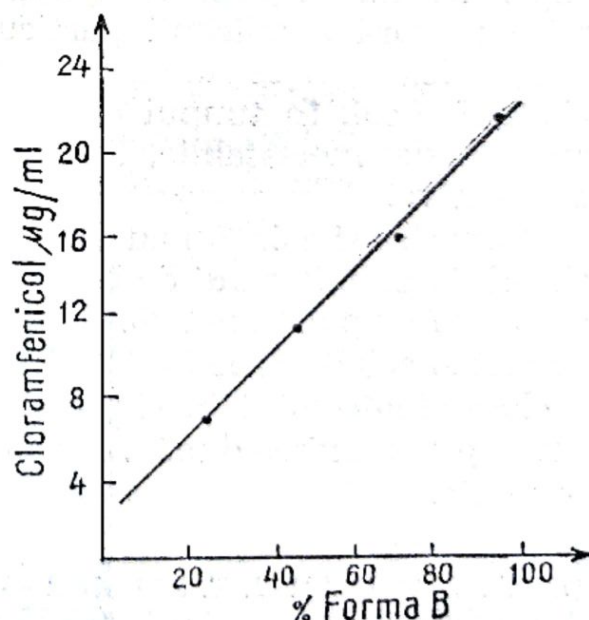


Fig. 5 a — Conținutul % al cloramfenicolului B în ser, după 2 ore de administrare.



În fig. 5 a este reprezentată relația dintre valoarea maximă a cloramfenicolului în serul sanguin, după 2 ore de la administrare și conținutul procentual în modificarea polimorfă B sau  $\alpha$ , metastabilă și activă.

Urmărind „in vitro” viteza de hidroliză a formelor polimorfe A și B, în suc pancreatic, a arătat că ea este practic nulă pentru forma polimorfă A și crește cu creșterea concentrației formei polimorfice B.

Transformarea formei metastabile B, activă biologic, în polimorful A, inactiv și stabil se amorsează la 77°, așa cum rezultă din măsurători dilatometrice (69) și este micșorată de prezența unor cantități mici de stearat de cloramfenicol.

Constantele termodinamice ale formelor polimorfe au fost calculate de către Aguiar și col. (71) din curbele lor de solubilitate într-un amestec de alcool terțiar și apă.

Inactivitatea formei A se datorește faptului că în intestin descompunerea sa enzimatică, cu ajutorul esterazei, în cloramfenicol alcool, absorbabil, nu are loc de loc sau se face foarte încet.

Activitatea biologică a formei B ( $\alpha$ ) este explicată din punct de vedere fizic prin configurația trans a catenei resturilor de acid gras.

Cruceanu și col. (72) au studiat relațiile existente între forma, dimensiunile particulelor, starea polimorfă și hidroliza enzimatică „in vitro” a unor sortimente diferite de palmitat de cloramfenicol, comparativ cu două sortimente de referință provenite de la firma Boehringer-Mannheim („polimorf A” și „nonpolimorf A”). Din datele experimentale obținute se relevă importanța polimorfismului și în mai mică măsură a mărimii particulelor asupra dinamicii de hidroliză enzimatică și necesitatea controlului suspensiilor de palmitat de cloramfenicol, în timpul depozitării, pentru a decela transformarea modificății metastabile, B, activă biologic în modificăția stabilă, A, bioinactivă.

Banerjee și col. (73) au experimentat pe copii, maimuțe și pe pisici, absorbția palmitatului de cloramfenicol amorf și a polimorfului A, în suspensii cu polisorbit 80. Ambele forme sînt absorbite la copii, polimorful A se absoarbe însă mai încet și menține o concentrație ridicată a cloramfenicolului în sînge timp de 6 ore. Absorbția polimorfului amorf este maximă după 2 ore, după care concentrația sa în sînge scade puternic.

(71) A. J. AGUIAR, J. E. ZELMER — *J. Pharm. Sci.*, 57, 983 (1968).

(72) I. CRUCEANU, A. MOLDOVAN, O. BARON — *Farmacia (Buc.)*, 18, 6, 321 (1970).

(73) S. BENERJEE, A. BANDYOPADHYAY, R. C. BHATTACHARJEE, A. K. MUKHERJEE, A. M. HALDER — *J. Pharm. Sci.*, 60, 153 (1971).



O suspensie de palmitat de cloramfenicol polimorf A, în prezența unei substanțe tensioactive este absorbit la copii, menținând o concentrație sanguină timp îndelungat.

Polisorbatul 80 mărește absorbția ambelor forme la pisici, ea fiind superioară pentru polimorful amorf.

La maimuțe absorbția unei suspensii de palmitat de cloramfenicol este redusă.

După Borka și col. (74) modificarea polimorfă activă B, prezintă o legătură de hidrogen intermoleculară între grupările OH a două molecule. Modificarea polimorfă A, bioinactivă, prezintă o legătură de hidrogen mai puternică inter- sau intramoleculară cu o energie de 2,2 Kcal/mol. mai mare decât a modificării B sau  $\alpha$  (70).

Același autor a arătat în 1968 (75) că la pulverizarea cloramfenicolului în vederea preparării probelor supuse determinării spectrului IR, înainte de presarea comprimatului de bromură de potasiu, în care s-a încorporat palmitatul de cloramfenicol, modificarea polimorfă A ( $\beta$ ), inactivă, se transformă în modificarea polimorfă B ( $\alpha$ ), metastabilă și biologic activă. După un minut de evaporare aproximativ 90% din polimorful A, a trecut în forma B.

Această constatare a dus la modificarea în 1968 de către Farmacopeea nordică, a tehnicii de determinare a conținutului polimorfului A ( $\beta$ ) în palmitatul de cloramfenicol.

Importanța terapeutică a palmitatului de cloramfenicol a dus la codificarea determinării lui cu ajutorul spectroscopiei în IR a formei A, inactive, ținând seama de diferența spectrelor între 11 și 13  $\mu$  și măsurarea densității optice la minimile 11,3 și 12,65  $\mu$  și la maximele 11,65 și 11,86  $\mu$ . Un amendament la regulamentul privitor la testele și metodele de control a antibioticelor din U.S.A., delimitează încă din 1965 (76) conținutul admisibil al polimorfului A la o concentrație maximă de 10% în produsele farmaceutice. Aceleași cerințe au fost apoi adoptate de majoritatea farmacopeilor (77, 78).

Determinarea polimorfului A al palmitatului de cloramfenicol se face în ulei de vaselină (nuyol) sau KBr, fără triturare, pentru a evita transformarea formei polimorfe metastabile în cea stabilă (79).

(74) L. BORKA, K. BACKE-HANSEN — *Acta Pharm. Suecica*, 5, 525 (1968).

(75) L. BORKA, K. BACKE-HANSEN — *Acta Pharm. Suecica*, 5, 271 (1968).

(76) U.S.A., Food and Drug Administration, Federal register, june 8, 1965, 30 F.R. 8488.

(77) Pharmacopea Nordica, 1963, Addendum 1967, p. 751.

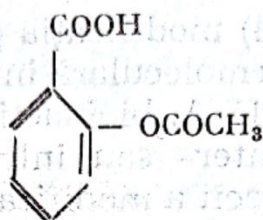
(78) British Pharmaceutical Codex (1968), The pharmaceutical Press. Ed. London, p. 399 și 400.

(79) L. COCLERS — *Acta Pharm. Jug.*, 17, 141 (1967).



## ACIDUL ACETILOSALICILIC

Acidul acetilosalicilic (AAS), sintetizat încă din 1898 de către F. Hoffman (80) și introdus în terapeutică sub denumirea de *aspirină*, de către firma Bayer în 1899, este oficial în toate farmacopeile și constituie preparatul de automedicație cel mai utilizat în lume.



Se prezintă în cristale aciculare, incolore, sau pulbere cristalină, fără miros sau cu slab miros de acid acetic, gust slab acid, greu solubilă în apă (1 : 300), solubilă în 5 p. alcool și 20 p. eter, 17 p. cloroform, cu p.t. 134—137°C. Are o acțiune analgezică, antipiretică, antiinflamatoare și antireumatismală (81).

Michell și colab. (82) au arătat încă din 1967 că probele comerciale de aspirină prezintă solubilități diferite.

În 1968 Tawashi (83) a observat, pentru prima dată, existența a două forme polimorfe de aspirină: o formă stabilă (I), cu p.t. 143°, obținută prin cristalizare din alcool de 95° și o formă II, mai puțin stabilă, cu p.t. 123—124°, obținută prin recristalizare sub formă de sferuliți din n-hexan. În soluție modificarea polimorfă II instabilă termodinamic se transformă în modificarea I, stabilă; sub influența ultrasunetelor această transformare are loc în câteva minute.

Modificarea polimorfă II are o solubilitate superioară modificărilor I; viteza de dizolvare, determinată pe un monocristal, variază după diferite axe în cristal.

Administrată intern, forma polimorfă II a aspirinei produce o concentrație de două ori mai mare în plasmă.

Diferențele dintre cele două modificări polimorfe ale aspirinei se mențin și în soluție de dimetilformamidă, așa cum au arătat în 1971, Kildsig și col. (87).

(80) Manicke et Grigel, 17 (1927).

(81) I. GRECU, L. ENESCU — Ghidul farmacistului practician, Ed. medicală, (1967), p. 24, 170.

(82) A. G. MICHELL, B. L. MILARE, D. J. SEVILLE — *J. Pharm. Pharmacol.*, 23, 534 (1971).

(83) R. TAWASHI — *J. Pharm. Pharmacol.*, 21, 701 (1969); *Science*, N. Y. 160, 76 (1968).



Relația termodinamică dintre cele două forme polimorfe ale aspirinei a fost studiată de către Tawashi (83) cu ajutorul analizei termogravimetrice (TGA) și al analizei termodiferențiale (TDA), utilizând probe de 10 mg aspirină, cu regim de încălzire  $4^{\circ}/\text{min}$  și material de referință  $\text{Al}_2\text{O}_3$ . Din figura 6 se observă o comportare diferită a celor două modificatii polimorfe. Prin compararea suprafeței și formei picului curbei DTA a celor două forme cu cea a acidului benzoic, studiat în aceleași condiții, s-a calculat căldura lor de topire, care este de 29,1 cal/g pentru forma I și 36,9 cal/g pentru forma II.

Determinând concentrația sanguină a salicilatului de sodiu, cu ajutorul metodei Trinder (1962), după ingerarea orală a 600 mg a celor două forme polimorfe de aspirină și reprezentând grafic pe curbe concentrație-timp, rezultatele obținute, ca în fig. 7, Tawashi (83) a obser-

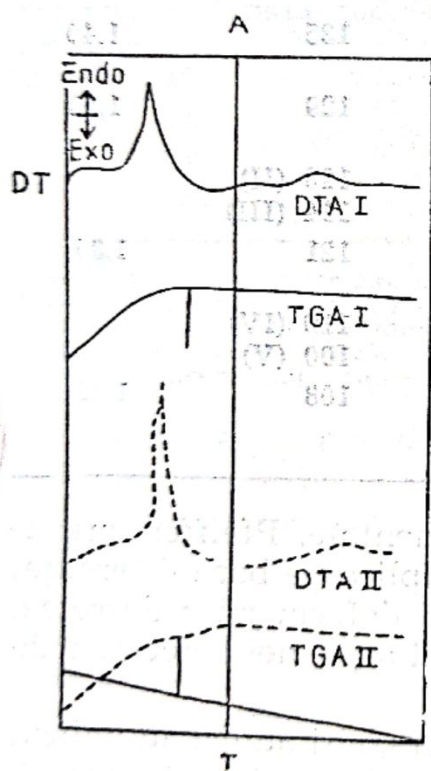


Fig. 6 — Curbele DTA și TGA ale aspirinei I și II (după TAWASHI, 83)

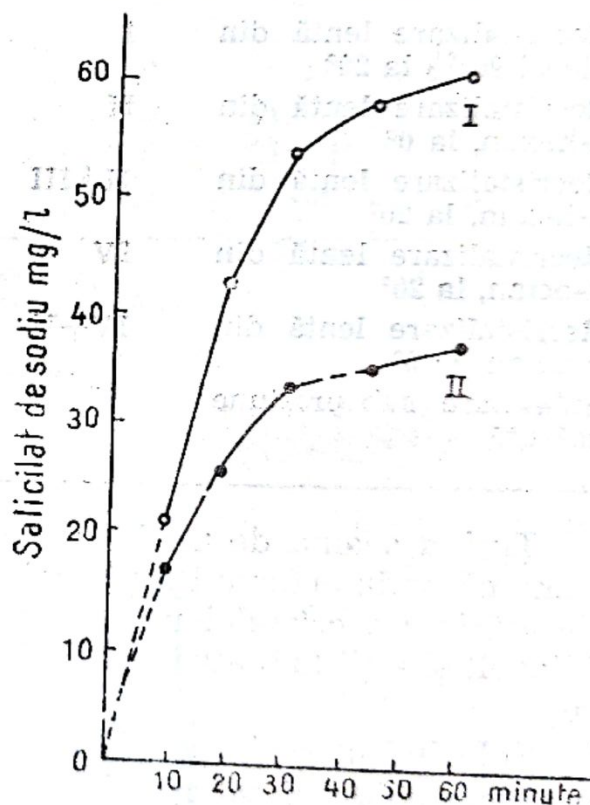


Fig. 7 — Concentrația serică de salicilat de sodiu, după administrare orală de AAS I și II (după TAWASHI, 83)

vat că în aceeași perioadă de timp, concentrația în salicilat a formei polimorfe II a aspirinei, crește peste 70% comparativ cu forma I. Datele obținute corespund cu prevederile bazate pe solubilitate și cu diferențele găsite prin analiza termică.



Summers și col. (84) utilizând calorimetria diferențială, determinarea p.t. și a densității cristalelor, au descris 6 forme polimorfe ale acidului acetilosalicilic, obținute prin cristalizare din diferiți solvenți organici sau sublimare în anumite condiții; ele diferă între ele prin unele constante fizice, așa cum se poate urmări în tabela 8, cit și prin mici deosebiri în spectrele lor de difracție la raze X, dovadă a existenței polimorfismului după Pfeiffer (1971).

**Tabela 8**

**Forme polimorfe ale AAS după Summers (84)**

Condiții de obținere	Forme polimorfe	p.t. °C		
		°C*	DSC	Densitate g/ml la 20°
Recristalizare lentă din alcool 96 % la 20°	I	133	135	1,40
Recristalizare lentă din n-hexan, la 0°	II	128	129	1,50
Recristalizare lentă din n-hexan, la 20°	II+III	124 (II) 115 (III)	123 (II) 114 (III)	
Recristalizare lentă din n-octan, la 20°	IV	123	121	1,36
Recristalizare lentă din n-octan, la 0°	IV+V	118 (IV) 100 (V)	119 (IV) 100 (V)	
Sublimare sub presiune scăzută	VI	110	108	1,39

Ținând seama de unele observații experimentale, Pfeiffer presupune că polimorfismul aspirinei s-ar putea explica pe baza diferenței de mărime a cristalelor, a imperfecțiunilor și deformărilor de rețea. Mitchell și alții (82) atribuie și ei polimorfismul aspirinei defectelor de rețea.

Folosind procedeele lui Tawashi și Summers, alți autori au indicat prezența acidului salicilic la dizolvarea aspirinei în solvenți neapoși. Astfel prin recristalizarea aspirinei din alcool 96% sau dintr-o soluție saturată la 68° în n-hexan, cit și prin sublimare sub presiune, Mulley și col. (85) au indicat prezența acidului salicilic în cantitățile menționate în tabela 9.

(84) M. P. SUMMERS, J. E. CARLESS, R. P. EHEVER — *J. Pharm. Pharmacol.*, 22, 8, 615 (1970).

\*) Microscop pentru determinarea p.t. (Hotstage microscope).

(85) B. A. MULLEY, R. M. RYE, P. SHAW — *J. Pharm. Pharmacol.*, 23, 902 (1971).



Tabela 9

## Prezența AS în AAS după Mulley (85)

Condiții de obținere	Acid salicilic %		p.t. °C	
	A	B	DTA	DSC*
Recrystalizare din alcool 96% la 20°	0,10	0,05	141	135
Recrystalizare din soluție saturată la 68° în n-hexan*				
după 14 ore la 20° (+)	0,4—1,4	0,4—1,0	135,3—138,6	—
după 14 ore la 0° (+)	0,5—2,4	0,5—2,3	134,0—138,6	—
Recrystalizare lentă din n-hexan, la 20° (+)	0,5—1,0	0,8—1,0	126—132	123; 114
Recrystalizare lentă din n-hexan, la 0° (+)	0,4—2,0	0,4—2,1	128—136	129
Aspirină sublimată sub presiune:				
(mmHg): 12	60,0	65,0	115	Aspirină
1,6	23,9	24,3	115; 127**	sublimată
0,8	17,7	16,9	114; 130**	în vid
0,05	1,3	2,0	136,6	p.t. 108°

A = metoda raporturilor extincțiilor în alcool absolut.

B = testul de culoare după Farmacopeea Britanică, la 530 nm.

\* Valori obținute după Summers.

\*\* Apar două picuri în DTA.

+ Valori extreme după patru recrystalizări din n-hexan.

Spectrele IR ale aspirinei recrystalizate din alcool 96% sau din n-hexan nu prezintă diferențe.

Condițiile de recrystalizare joacă un rol important în ceea ce privește p.t. al aspirinei obținute și a conținutului de acid salicilic.

Reluând cercetările lui Tawashi (1968), C. Schwartzman (86) a obținut din soluții saturate de aspirină (Merck — U.S.P.) în alcool 96% prin cristalizare, cristale mari cu p.t. 139—142°, care tind să se unească în mănunchiuri. După uscare la vid la temperatura ordinară și pulverizare, substanța obținută are p.t. 126—127°. În mod analog s-a recrystalizat aspirina, sub formă de ace sau lame subțiri, cu p.t. 127—133° din n-hexan.

Proprietățile optice și spectrale ale celor două sorturi de aspirină sînt identice. Astfel indicii de refracție au valorile:  $\alpha$ —1,505,  $\beta$ —1,645 și  $\gamma$ —1,655, iar spectrele IR și spectrele de difracție a razelor X, nu prezintă diferențieri și confirmă astfel rezultatele lui Mitchell și col. din 1971.

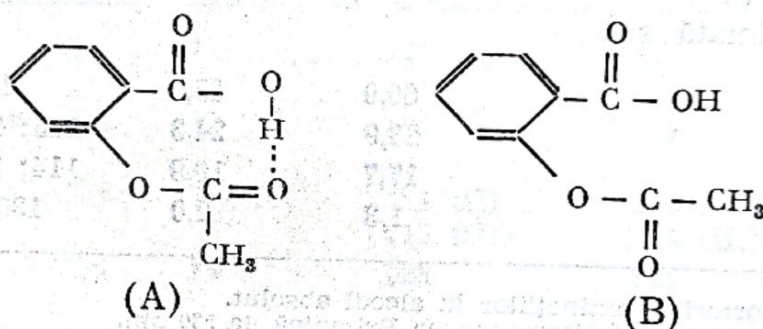
(86) G. SCHWARTZMAN — *J. Pharm. Pharmac.*, 24, 169 (1972).



Kildsig și colab. (87) au determinat  $pK_a$  aparent al formelor polimorfe I și II ale aspirinei, în soluție de dimetilformamidă, folosind hidroxidul de tetrabutilamoniu în amestec de metanol-benzen, ca titrant.

Modificația polimorfă I (p.t. 140—142°) a fost obținută prin cristalizare la temperatura ordinară a unei soluții saturate de aspirină U.S.P. în alcool 95%. Polimorful II (p.t. 121,5—124°) a fost preparat prin cristalizare a unei soluții saturate de aspirină U.S.P. în n-hexan, la temperatura ordinară.

Valorile diferite ale  $pK_a$ , 8,99 pentru polimorful I și 9,19 pentru polimorful II, sînt atribuite de autori unor diferențe în legăturile de hidrogen intra- și intermoleculare existente în soluția celor doi polimorfi, reprezentați prin structurile A și B.



Ținînd seama de punctele de vedere contradictorii expuse, după care :

- aspirina se întîlnește sub o singură formă cristalină, deci nu formează modifiții polimorfe ;
- aspirina formează cel puțin două forme polimorfe dintre care forma II, sub formă de sferuliți, este metastabilă cu p.t. 124—125° și se transformă în forma I, stabilă, cu p.t. 143°C ;
- cristalele sub formă de sferuliți ale modifiției polimorfe II a aspirinei, s-ar forma pe suprafața cristalelor formeii stabile. Borka și col. (88) au efectuat un studiu complex asupra polimorfismului aspirinei, utilizînd ca metodă de cercetare spectroscopia UV și IR.

Din datele experimentale obținute au ajuns la următoarele concluzii :

- 1) În urma unor procese termice ca topirea și solidificarea, aspirina nu mai este pură, ci conține în mod inevitabil acid salicilic, fapt deosebit de important care trebuie reținut, atunci cînd se studiază

(87) D. O. KILDSIG, R. DENBO, G. E. PECK — *J. Pharm. Pharmacol.*, 23, 5, 374 (1971).

(88) L. BORKA — *Acta Pharm. Suecica*, 9, 115 (1972).



cristalizarea ei din topitură. Conținutul în acid salicilic la încălzirea acidului acetilosalicilic în tuburi capilare deschise sau închise, crește până la 8‰.

Punctul de topire al aspirinei depinde de viteza de încălzire și de temperatura inițială (fig. 8).

2) Cantități diferite de acid salicilic în acidul acetilosalicilic micșorează punctul de topire al acestuia spre un p.t. eutectic de 115—116°; amestecul eutectic conține aproximativ 40‰ acid salicilic și 60‰ acid acetilosalicilic (fig. 9).

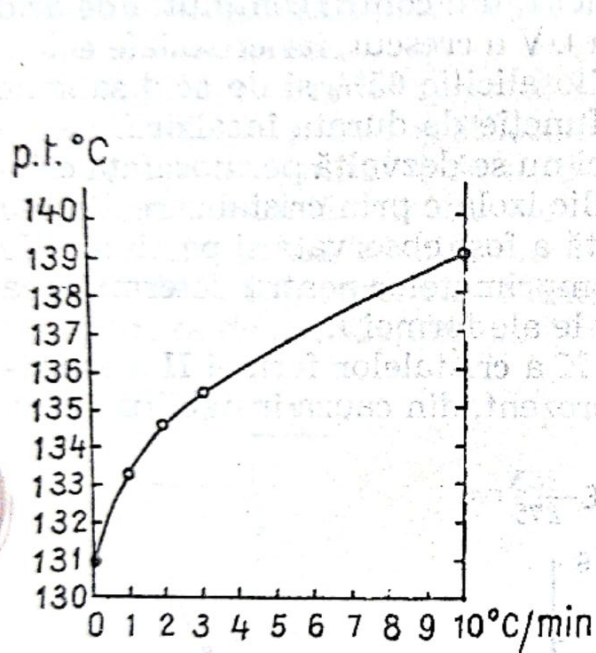


Fig. 8 — Creșterea p.t. a AAS în funcție de temperatura de încălzire; temperatura inițială: 130°C.

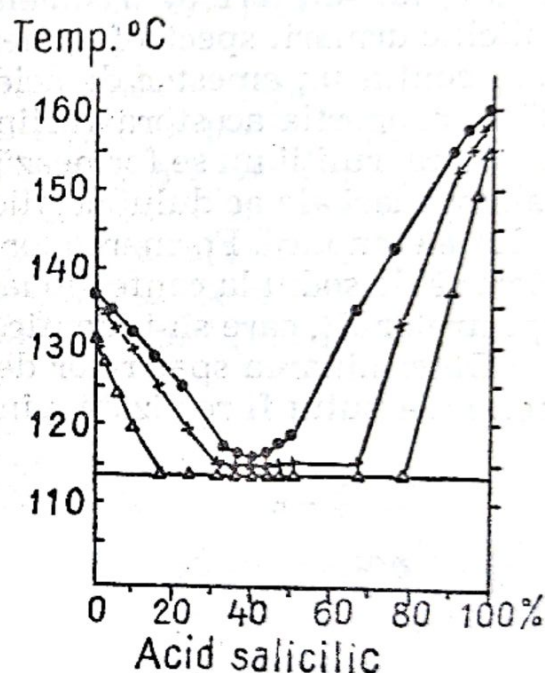


Fig. 9 — Diagrama de fază a unui amestec binar AAS—AS, O—O și Δ—Δ limita superioară și inferioară a p.t.; x—x p.t. (după BORKA, 88).

3) Acidul acetilosalicilic recristalizat, după diferite metode, conține până la 2,4‰ acid salicilic. Acest conținut micșorează p.t. al acidului acetilosalicilic cu 1—2°C.

Prezența sferulițelor și acelor mici cu p.t. reproductibil de 124—125°C, constituie un indiciu deosebit de însemnat al existenței unei alte forme polimorfe a aspirinei, forma II.

În cazul în care prin îmbătrânire sau prin metoda de recristalizare s-ar produce cantități diferite, dar mici de acid salicilic, numai un con-



ținut de 17 sau 72% acid salicilic ar putea produce un punct de topire de 124—125°.

4) Sferuliții obținuți de către Borka din soluții proaspete, filtrate și saturate de aspirină, se topesc la 124—126° prin încălzire rapidă până la 126° și menținerea acestei temperaturi timp de 20—30 secunde.

Spectrul lor în UV nu se deosebește de cel al aspirinei pure.

Deoarece conținutul în acid salicilic al soluției din care s-au separat sferuliții a fost sub limita de detectare, Borka (88), presupune că nu impuritățile de acid salicilic ar micșora p.t. al forme I a aspirinei, de la 143° la 124°C, ci prezența unei alte forme polimorfe, forma II.

Prin topirea sferuliților și menținerea temperaturii la 125°, din topitură nu s-au format cristalele forme I; din contră conținutul de acid salicilic urmărit spectrofotometric în UV a crescut, iar cristalele colectate conțin un amestec de acid acetilosalicilic 65% și de acid salicilic 35%, proporția acestora variind în funcție de durata încălzirii.

5) Sferuliții nu se formează și nici nu se dezvoltă pe suprafața cristalelor mari ale acidului acetilosalicilic izolate prin cristalizare dintr-o soluție etanolică. Formarea lor directă a fost observată și pe discuri de clorură de sodiu la confectionarea comprimatelor pentru determinarea spectrelor IR, care sînt identice cu cele ale forme I.

Determinarea spectrelor de raze X a cristalelor forme II a aspirinei, nu a putut fi realizată, pînă în prezent, din cauza instabilității lor.

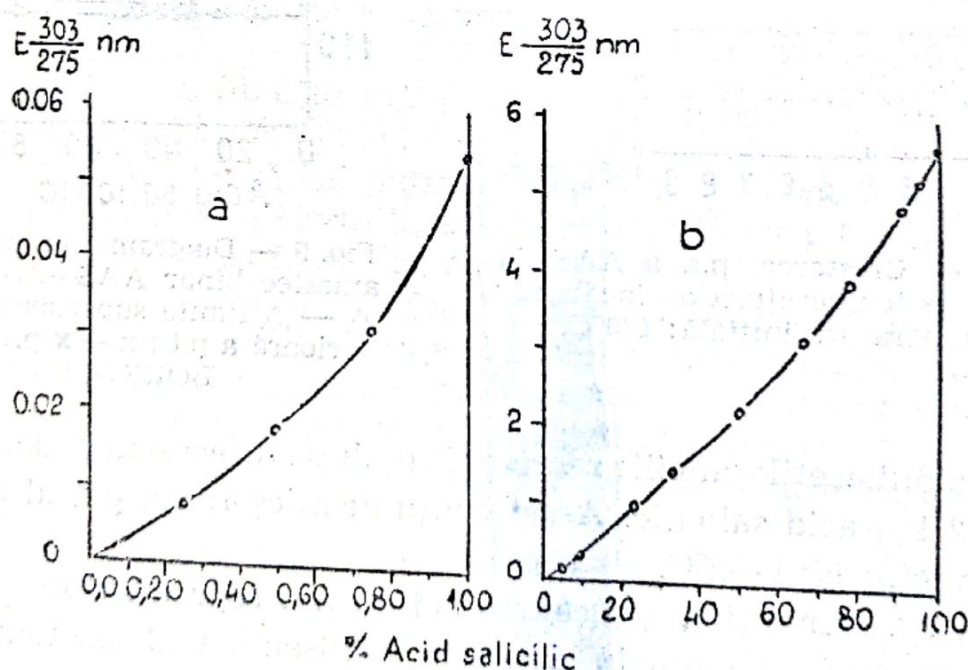


Fig. 10 — Valoarea extincțiilor în UV a unor amestecuri de AAS și AS măsurate la 303 și 275 nm în alcool anhidru — (a) conținut scăzut de AS; (b) conținut ridicat de AS în AAS (după L. BORKA, 88).



6) Spectroscopia UV constituie o metodă deosebit de adecvată pentru decelarea ușoară a unui conținut pînă la 0,1% acid salicilic în acidul acetilosalicilic.

Raportul extincțiilor în UV a unor amestecuri de acid acetilosalicilic și acid salicilic determinate în alcool absolut la 303 și 275 nm este indicat în fig. 10.

Spectroscopia IR este mai puțin sensibilă și nu poate decela decît un conținut egal sau mai mare de 5% de acid salicilic în acid acetilosalicilic.

Diferențele mici, observate în diferite forme polimorfe de aspirină, s-ar datora, după Borka (88), unor procente mici de acid salicilic. De altfel nu s-a publicat pînă în prezent nici un spectru IR al formei polimorfe II a aspirinei.

În fig. 11 este redat spectrul IR al unui amestec 50/50% în grame, de acid salicilic și acid acetilosalicilic în regiunea 9—16  $\mu$ . Metoda de apreciere a conținutului de acid salicilic se poate urmări în fig. 12. Lungimile de undă minime sînt cele de la 982 și 720  $\text{cm}^{-1}$  (10,19 și 13,91  $\mu$ ). Înălțimea picului se măsoară la 980 și 760  $\text{cm}^{-1}$  (10,86 și 13,16  $\mu$ ) de la linia dreaptă trasată între minime. Se pot folosi și alte raporturi ca de ex. 920/890  $\text{cm}^{-1}$  sau 1760/1670  $\text{cm}^{-1}$  (fig. 11).

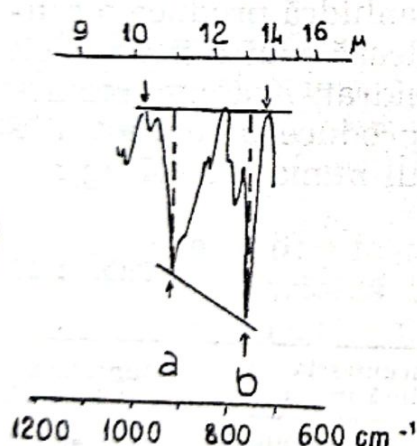


Fig. 11 — Spectrul IR al unui amestec 50/50% acid acetilosalicilic și acid salicilic în regiunea 9—16  $\mu$  (după BORKA, 88).

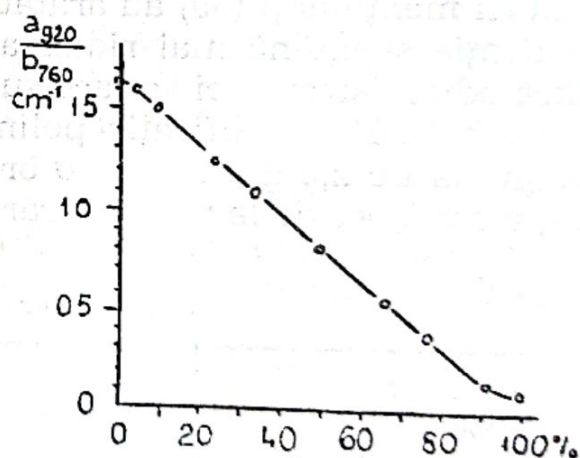
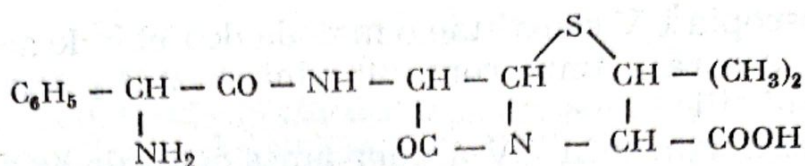


Fig. 12 — Raportul benzilor de la 920 (a) în 760  $\text{cm}^{-1}$  (b) pentru un amestec de acid acetilosalicilic și acid salicilic (după BORKA, 88).

## AMPICILINA

D-alfa-aminobenzilpenicilina sau ampicilina, penicilină semisintetică cu spectru larg antibacterian, și cu caracter amfoter, se prezintă sub formă de pulbere microcristalină, albă, cu gust amar, puțin solubilă în apă (1 : 170), insolubilă în alcool, acetonă, eter, cloroform.





A fost izolată sub formă anhidră și sub formă de trihidrat. Studiind solubilitatea ampicilinei între 7,5—50°, Poole și col. (89) au constatat următoarele :

— la 42°C, punctul de tranziție al celor două forme, ele prezintă aceeași solubilitate ;

— sub 42°C, forma anhidră este mai solubilă decât trihidratul, iar la 50° trihidratul are o solubilitate superioară ;

— la 37° solubilitatea formei anhidre este cu 20% mai mare decât cea a trihidratului (10,038 respectiv 7,558 mg/ml).

Măsurînd *in vivo* T<sub>50</sub>, adică timpul necesar pentru ca 50% din ampicilina anhidră și trihidratată, marcată, să treacă în soluție, ei au constatat că T<sub>50</sub> este de 7,5 minute pentru forma anhidră și de 45 minute pentru trihidrat.

Studiind relația dintre solubilitate, absorbție și activitatea farmacologică a ampicilinei anhidre și trihidratate, *in vitro* și *in vivo*, administrată oral la câini și la oameni, sub formă de capsule de 250 mg, autorii menționați (89) au arătat că ampicilina anhidră produce o concentrație sanguină mai ridicată, care se instalează mai repede decât dacă administrarea ei se face sub formă de trihidrat. Așa cum rezultă din tabela 10, modificarea polimorfă anhidră produce o concentrație sanguină de 2,2 g/ml după o oră, iar trihidratul numai de 1,7 μg/ml, după două ore de la administrare.

Absorbția ampicilinei

Tabela 10

Forma polimorfă	Animale testate	Concentrația maximă în ser		Suprafața de sub curbă μg/ml timp (ore)
		μg/ml	minute	
anhidră	cîine	20,6	45	36,6
trihidrat	cîine	11,0	90	22,8
anhidră	om	2,2	60	6,9
trihidrat	om	1,7	120	5,7

În tabela 11 se indică zonele stabilite pe baza curbelor de nivel — ser sanguin/timp — observate la studii pe om (3).

(89) J. W. POOLE, G. OWEN, J. SILVERIO, J. N. FREYHOF, S. B. ROSENMAN — *Current Therap. Res.*, 10, 292 (1968).

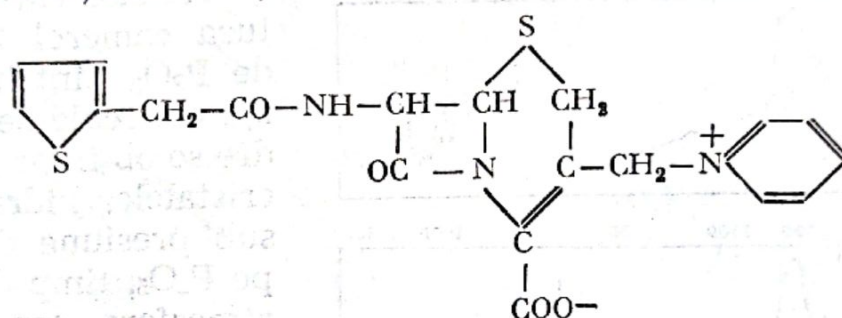


Tabela 11

Formă de administrare	Ampicilină	Suprafață cm <sup>2</sup>	Raport ampicilină anhidra: trihidrat
Suspensie	Anhidra	143,5	1,21
	Trihidrat	119,0	
Capsule	Anhidra	127,8	1,17
	Trihidrat	109,0	

### CEFALORIDINA

Cefaloridina este o cefalosporină de semisinteză, analogă cefalotinei, cu un spectru larg de activitate asupra germenilor gram-pozitivi și gram-negativi; activă față de stafilococi producători de penicilinază.



Polimorfismul cefaloridinei a fost studiat de mai mulți cercetători (91, 92, 93) și a fost descris de către Chapman și col. (90), folosind spectrometria IR, difracția cu raze X și rezonanța protonică magnetică. Ea prezintă 6 modificări polimorfe notate de autori cu  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$ ,  $\xi$  și  $\mu$ .

Forma  $\alpha$  și  $\beta$  au fost preparate prin tratarea unei soluții de hidronitrat de cefaloridină în NN-dimetilacetamidă respectiv în NN-dimetilformamidă cu o soluție de trietilamină.

Același tratament al soluțiilor de hidronitrat de cefaloridină în dimetilsulfoxid, etilenglicol, dietilenglicol sau alcool benzilic duc la izolarea solvaților respectivi ai formei  $\xi$ .

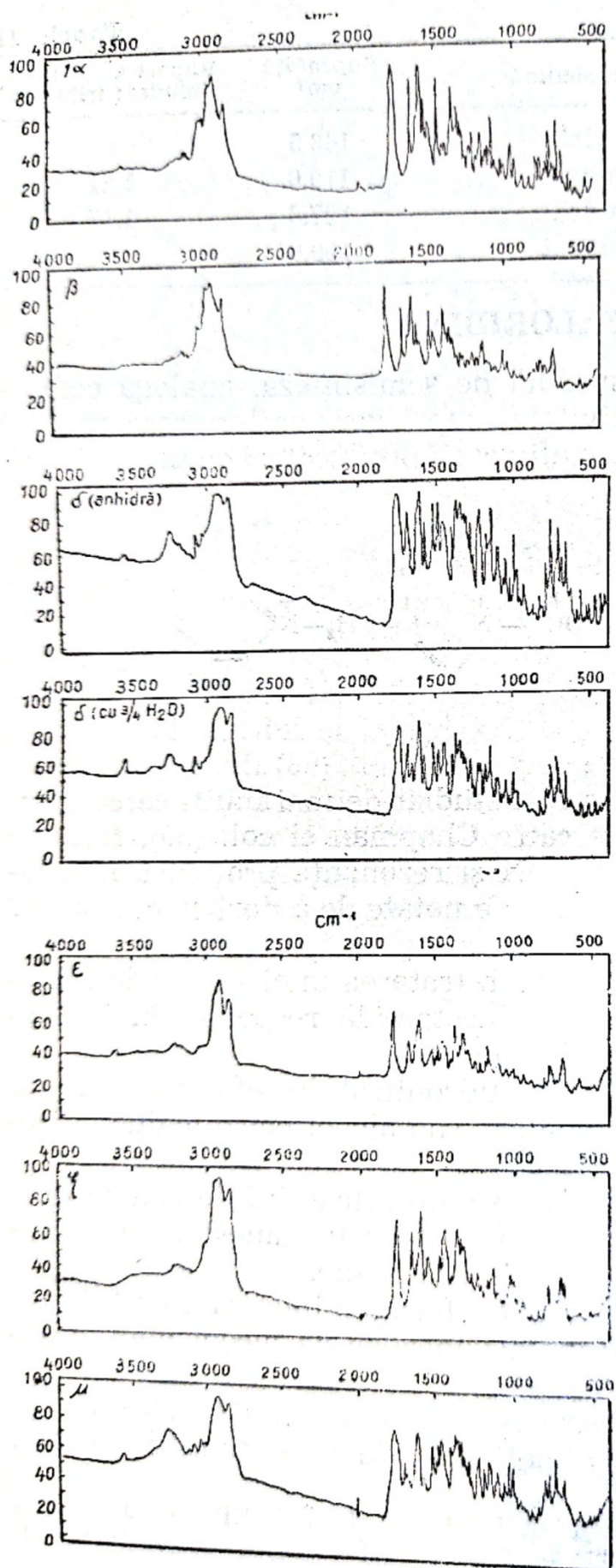
Recristalizarea din alcool metilic a hidronitratului de cefaloridină în soluție de NN-dimetilacetamidă, tratată cu un amestec de trietilamină și alcool metilic, duce la cristalizarea formei  $\mu$ .

În aerul atmosferic forma  $\mu$  trece în forma  $\delta$  hidratată cu 3/4 molecule de apă; aceasta sub influența vaporilor de alcool metilic anhidric se transformă din nou în forma  $\mu$ .

Forma polimorfă  $\mu$  tratată cu NN-dimetilacetamidă, NN-dimetilformamidă, vaporii de apă sau dimetilsulfoxid la 4° timp de 16 ore,

(90) J. H. CHAPMAN, J. E. PAGE, A. C. PARKER, D. ROGERS, C. J. SHARPAND, SUSAN E. STANFORTH — *J. Pharm. Pharmac.*, 20, 6, 418 (1968).





trece în formele  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\delta$  respectiv  $\xi$ ; aceste forme polimorfe sub influența metanolului sau a vaporilor de metanol se transformă din nou în formă polimorfă  $\mu$ .

Forma  $\delta$  se obține din forma  $\alpha$  a cefaloridinei prin dizolvare în apă și cristalizare la temperatura camerei; cristalele spălate cu puțină apă și acetonă, uscate sub vid la temperatura camerei în prezență de  $P_2O_5$ , sînt hidratate cu  $3/4$  molecule de apă. Anhidre se obțin prin încălzirea cristalelor hidratate la  $40^\circ$  sub presiune de  $0,01$  mm pe  $P_2O_5$ , timp de 6 zile. În atmosfera camerei aceste cristale trec reversibil în cele hidratate cu  $3/6$  molecule de apă. Din cristalele formei  $\delta$  a cefaloridinei recristalizate din apă grea, spălare cu acetonă și uscare sub presiune redusă se obține forma  $\delta$  deuterată.

Forma  $\varepsilon$  a cefaloridinei se obține din forma  $\mu$  prin uscare în vid timp de 60 ore la temperatura camerei.

Spectrometria de rezonanță magnetică protonică (RMP) indică că cefaloridi-

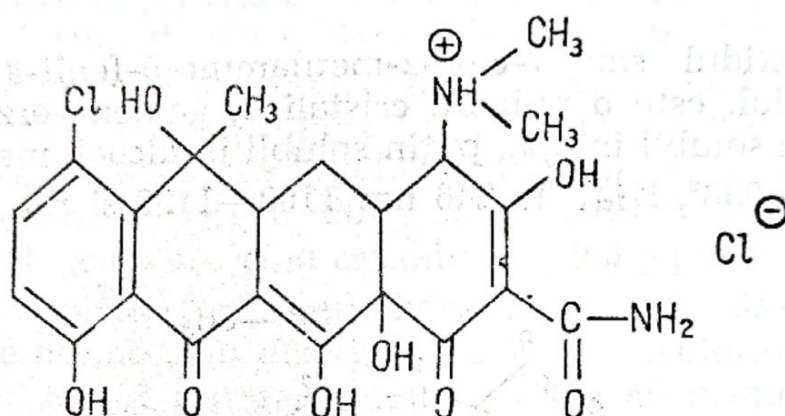
Fig. 13 — Spectrul IR al formelor polimorfe ale cefaloridinei (după J. H. CHAPMAN și col., 90).



na  $\mu$  conține o moleculă de metanol, forma  $\xi$  o moleculă de dimetilsulf-oxid, etilenglicol sau dietilenglicol în funcție de natura solventului folosit la preparare, iar formele  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\delta$  și  $\epsilon$  câte 0,1 moli solvent (90).

Spectrele IR ale celor șase forme polimorfe ale cefaloridinei se deosebesc simțitor între ele, așa cum rezultă din fig. 13.

### CLORHIDRAT DE CLORTETRACICLINĂ (CTC — HCl)



Pulbere microcristalină galbenă, cu miros slab și gust amar. Este solubilă în 100 p. apă, greu solubilă în alcool, practic insolubilă în eter, cloroform și acetonă.

Polimorfismul clorhidratului de clortetraciclina (CTC—HCl), care prezintă o modificare  $\alpha$  prismatică și una  $\beta$  aciculară, a fost studiat cu ajutorul spectrometriei IR și difracția cu raze X de către Shozo Miyazaki și colaboratori (93 a).

Forma  $\alpha$  a fost obținută prin recristalizarea CTC—HCl din apă și este anhidră, iar forma  $\beta$  din metanol anhidru și conține aproximativ 3/4 mol. apă.

Prin uscarea forma  $\beta$  pierde apă, fără a se putea obține o formă total anhidră.

(91) J. L. MARTIN, W. H. C. SHAW, citat după J. H. CHAPMAN și colab. — *J. Pharm. Pharmacol.*, 20, 6, 418 (1968).

(92) G. F. H. GREEN, J. E. PAGE, S. E. STANFORTH — *J. Chem. Soc.*, 1595 (1965).

(93) J. L. SPENCER, F. Y. SIN, B. G. JACKSON, H. M. HIGGINS, E. H. FLYNN — *J. org. chem.*, 32, 500 (1967).

(93 a) SHOZO MIYAZAKI și colab. — *Chem. Pharm. Bull.*, vol. 22, 3, p. 638 (1974).

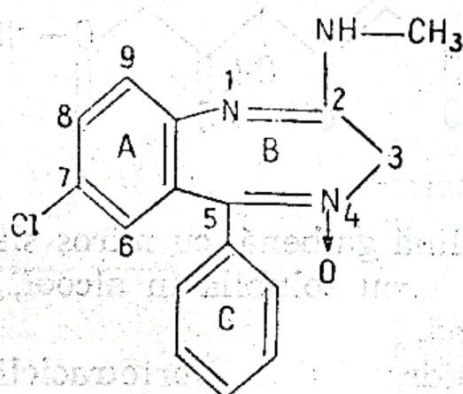


Viteza de dizolvare între  $15^{\circ}$ — $37^{\circ}$  este inițial mult crescută la forma  $\beta$  tinzând spre un echilibru. În soluție apoasă forma  $\beta$  trece în forma  $\alpha$ , transformare confirmată de spectrele IR și aspectul microscopic al cristalelor.

Administrate intraduodenal, forma  $\beta$  prezintă după 30' o concentrație plasmatică maximă de 2,6 ori mai mare decât forma  $\alpha$ , a cărei biodisponibilitate este inferioară.

## CLORDIAZEPOXIDUL

Clordiazepoxidul sau 7-clor-2-metilamino-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-4-oxidul, este o pulbere cristalină, galben-verzuie, cu gust amar, practic insolubil în apă, puțin solubil în alcool, metanol și acetona; p.t.  $230$ — $236^{\circ}$ ,  $E_{1\text{cm}}^{1\%}$  la  $246\text{ nm}$   $1100$ — $1190$  și  $E_{1\text{cm}}^{1\%}$  la  $308\text{ nm}$ ,  $315$ — $340$  (94).



Bortoletti și col. (95) au descris încă din 1967 două forme cristaline ale clorhidratului de clordiazepoxid pe care le-a studiat cu ajutorul difracției razelor X.

Forma A, stabilă, a fost obținută prin dizolvare la cald, a clorhidratului de clordiazepoxid în alcool metilic, în raport de  $1:4\text{ g/v}$  și cristalizare din soluție la  $40^{\circ}$ , după 24 ore.

Forma B, nestabilă, a fost obținută prin dizolvarea clorhidratului de clordiazepoxid în alcool metilic, în raport de  $1/3\text{ g/v}$  și răcirea bruscă a soluției.

Forma A prezintă absorbție maximă  $\lambda_{\text{max}}$  la  $244$  și la  $311,5\text{ nm}$ , este ne higroscopic, umiditatea variază între  $0,3$ — $0,5$  după 24 ore și  $n_D = 1,647$ ;  $n_B = 1,760$  și  $n_T = 1,825$ .

(94) F.R., ed. VIII, Supliment (1968), p. 19, Ed. medicală (1968).

(95) B. BORTOLETTI, G. FRANCESCONI, T. PERLOTTO, M. VIGNOLO — *Farmaco*, Ed. pr., 22, 34 (1967).



Forma B prezintă absorbție maximă  $\lambda_{\max}$  la 244,5 și 310 nm, este higroscopic, cu o umiditate %, care variază de la 1 la preparare, la 3,9% după 24 ore.

Simmons și col. (96) au preparat, descris și studiat cu ajutorul spectrofotometriei IR, a analizei termice, a RMN și a cromatografiei în strat subțire (CSS), trei modificări cristalizate ale clorhidratului de clordiazepoxid, pe care le-au notat cu literele A, B și C.

*Modificarea polimorfă A*, se obține prin dizolvarea clorhidratului de clordiazepoxid, 10 g în 50 ml metanol, sub agitare, concentrarea soluției prin încălzire la jumătate volum și tratare, sub agitare, cu 20 ml acetonă. Este forma stabilă cu p.t. 218—220°, cu descompunere.

*Modificarea polimorfă B*, este higroscopică, cu p.t. 218—220° și sinterizare la 200°. Se obține prin dizolvarea clorhidratului, 10 g în 50 ml metanol fierbinte; se adaugă la soluția limpede 50 ml acetat de etil, se concentrează prin fierbere la două sferturi din volum și se răcește imediat într-o baie de apă când cristalizează 9,0 g polimorf B.

*Modificarea polimorfă C*, monohidratată, cu p.t. 185—186°, cu descompunere, se obține prin dizolvarea a 10 g clorhidrat de clordiazepoxid în 10 ml apă și tratarea soluției cu 110 ml acetonă caldă. Prin răcire se separă, după 24 ore, 7,2 g monohidrat.

Spectrele RMN ale celor trei modificări polimorfe, în apă grea, sînt identice. Forma B conține totuși cantități diferite de apă (de la 0,5 la 1,4 H în funcție de timpul de uscare al probei); în cazul monohidratului cantitatea corespunde teoretic la 2 H.

În ceea ce privește spectrele IR (fig. 14), se observă deplasări semnificative la cele trei modificări în regiunea spectrală — 1700  $\text{cm}^{-1}$  la forma B, 1687  $\text{cm}^{-1}$  la forma C și 1670  $\text{cm}^{-1}$  la forma A. Deplasări analoge au fost observate de către Cleverley și Williams în studiul polimorfismului acizilor barbiturici, care sugerează o modificare însemnată în regiunea grupării carbonil, produsă de o rearanjare a moleculelor în rețea, însoțită de modificări în simetria moleculară. De altfel prin cercetări de RMN, în funcție de temperatură s-au pus în evidență la derivați benzodiazepinici structuri caracteristice în formă de semibaie și scaun (97, 98).

Prin uscare modificările B și C nu s-au putut transforma în forma A. Modificarea B este considerată de autori ca un intermediar nestabil

(96) D. L. SIMMONS, R. J. RONZ, P. PICOTTE, S. SZABOLES — *Canad. J. of Pharm. Sci.*, 5, 2, 49—51 (1970).

(97) W. SADÉE — *Arch. Pharm.*, 302, 769 (1969).

(98) W. BLEY, P. MUHN, G. BENNDORF — *Arch. Pharm.*, 301, 444 (1968).



la formarea hidratului, deoarece se transformă în condiții de umiditate relativă de 60% în modificația C, doar la îndepărtarea prin uscare a moleculei de apă.

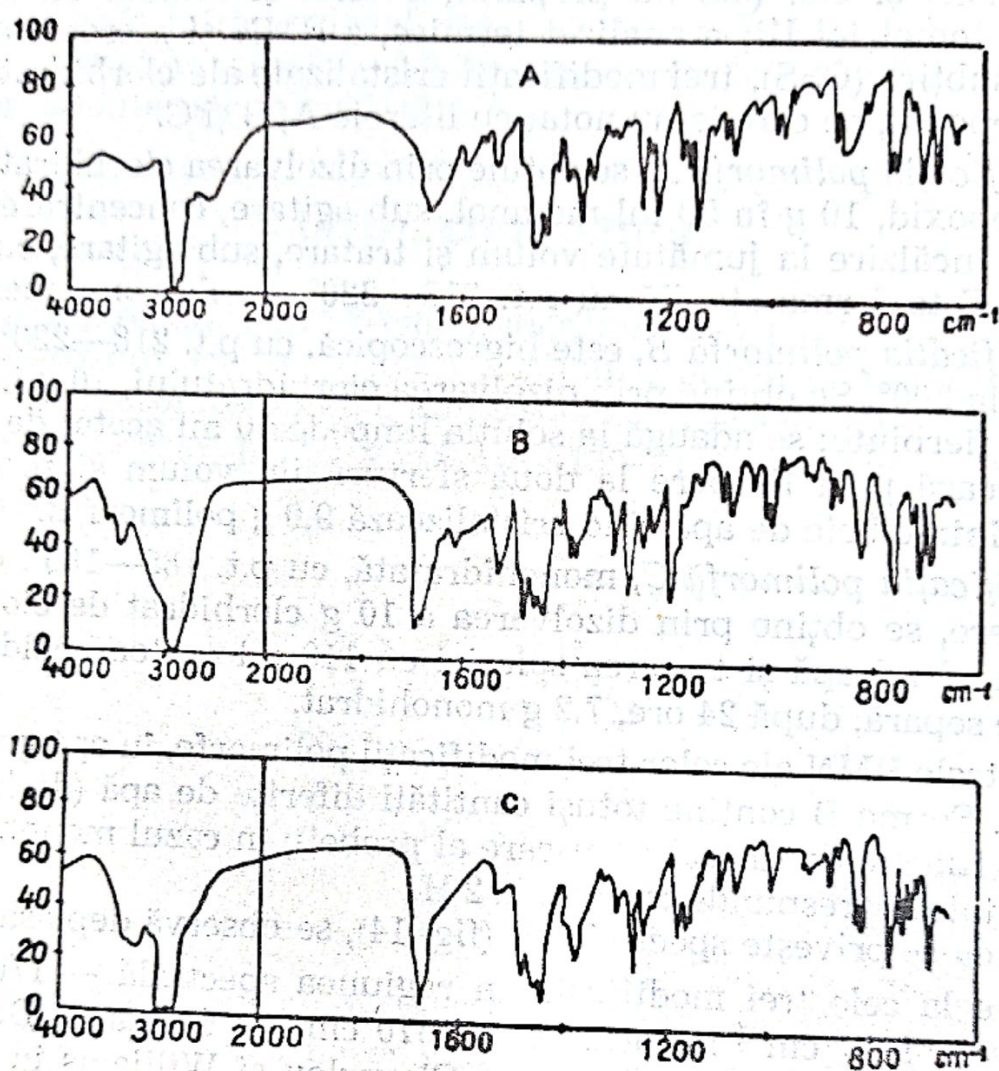


Fig. 14 — Spectrul IR al formelor polimorfe A, B și C ale clorhidratului de clordiazepoxid (după D. L. SIMMONS și colab., 96).

Modificația polimorfă C a clorhidratului de clordiazepoxid este mai higroscopică decât cea B și fixează cu ușurință molecule de apă de cristalizare în condiții normale de păstrare.

Datele termice au confirmat rezultatele obținute de autori la încălzire și uscare. Astfel analiza TG (fig. 15) a hidratului indică o pierdere de aproximativ 5% apă înainte de descompunere, în timp ce modificația polimorfă B, prezintă o pierdere treptată în greutate în întregul interval de încălzire. Termograma modificației polimorfe A nu indică nici o pierdere evidentă.



Analiza termică diferențială (fig. 16) a modificărilor polimorfe C și B indică prezența unor endoterme largi caracteristice prin sinterizare și volatilizare sau volatilizarea apei înainte de descompunere; n-au fost observate exoterme care să indice tranziții în cristal.

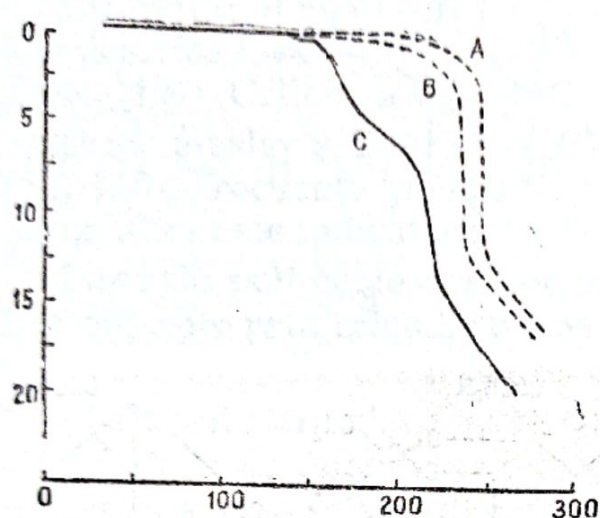


Fig. 15 — Curbe termogravimetrice ale polimorfilor A, B și C ai clorhidratului de clordiazepoxid (după SIMMONS și col., 96).

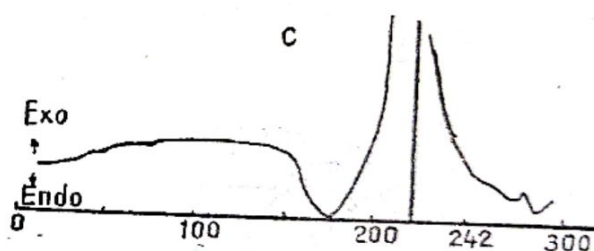
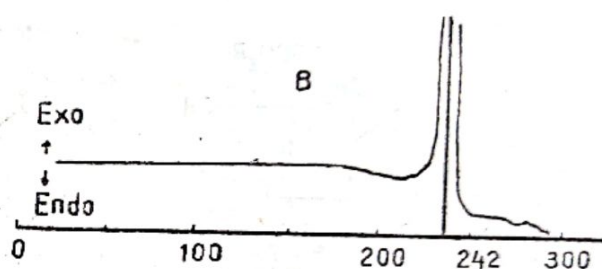
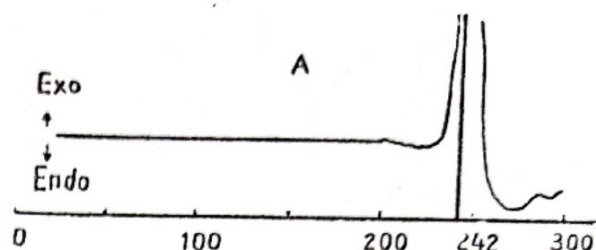


Fig. 16 — Curbe DTA ale polimorfilor A, B și C ai clorhidratului de clordiazepoxid (după SIMMONS și col., 96).

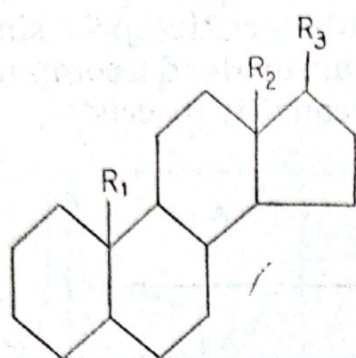
## HORMONII STEROIZI

Hormonii produși de cortexul glandelor suprarenale și de glandele sexuale (gonade), fac parte dintr-o clasă de substanțe mult răspândite în natură denumite *steroizii*, care posedă scheletul de carbon tetraciclic al 1,2-ciclopenteno-perhidrofenantrenul (A). Diferitele clase de steroizi se deosebesc între ele prin gradul de nesaturare al nucleului tetraciclic, natura substituenților și a catenelor laterale  $R_1$  și  $R_3$ ;  $R_2$  este o grupă metil cu excepția aldosteronei. Pozițiile substituenților în moleculele steroidelor se notează ca în B, care reprezintă scheletul colesterolului.

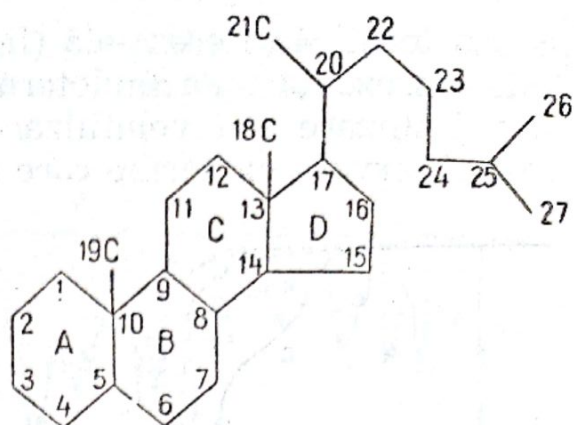
Scheletul 1,2 ciclopenteno-perhidrofenantrenul (A) și al colesterolului (B).

Hormonii steroizi mai frecvent utilizați în terapeutică pot fi derivați de la formulele generale I—IX.

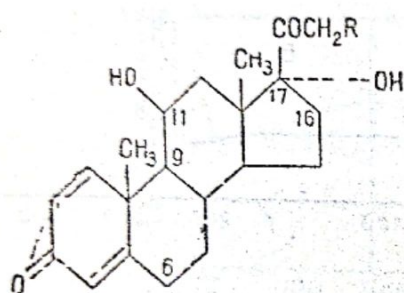




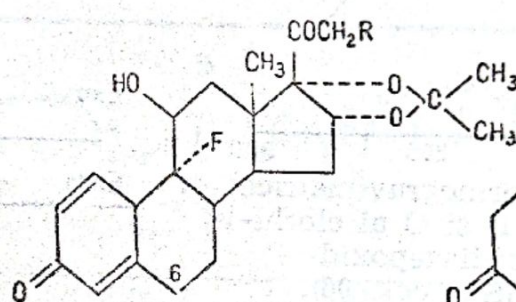
A



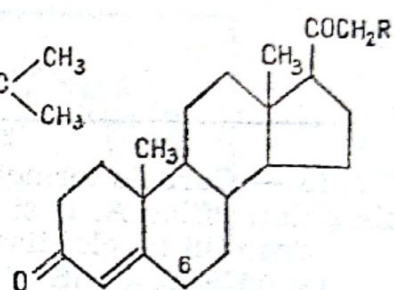
B



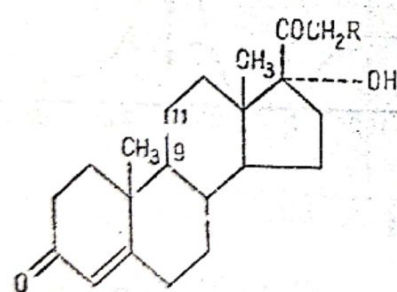
I



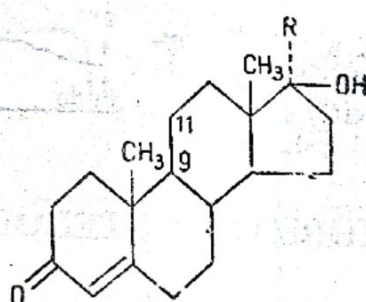
II



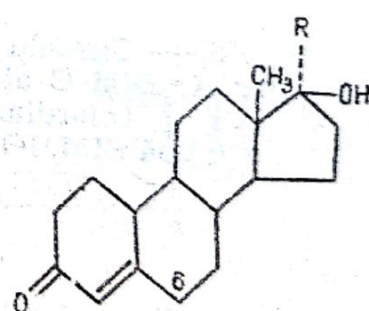
III



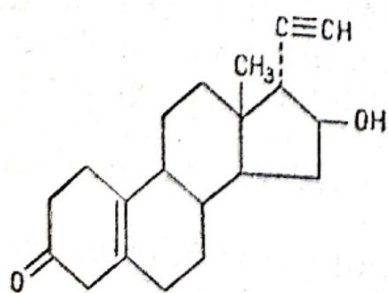
IV



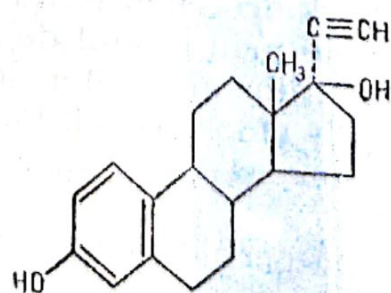
V



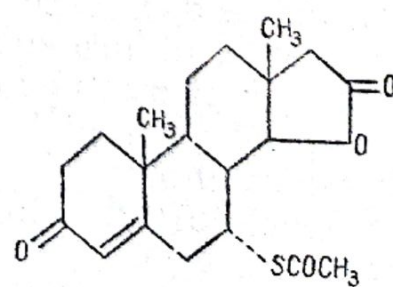
VI



VII



VIII



IX



Polimorfismul este frecvent întâlnit în clasa hormonilor steroizi, cu p.t. sub  $210^{\circ}\text{C}$ , unde Kuhnert-Brandstätter (99) l-a găsit la 67% din produsele studiate, iar Mesley îl consideră mai degrabă o regulă decât o excepție. El este cunoscut cu aproape patru decenii în urmă.

Diferențe în comportarea spectrelor IR a unor hormoni steroizi au fost descrise încă din 1955 de către Dickson și col. (100), Smakula, Gori și col. (101), Callow și Kennard (102) și alții (103, 104, 105).

După Mesley și Johnson (106), Mesley (107) și alți cercetători (108, 114, 115), frecvența polimorfismului hormonilor steroizi utilizați în terapeutică este indicată în tabela 12.

Formele polimorfe ale hormonilor steroizi studiate de autori au fost obținute prin cristalizare pe baie de apă din soluții în etanol, metanol, acetonă, cloroform sau un amestec al acestora.

Hormonii steroizi, ca multe alte substanțe anorganice sau organice, cristalizează cu diferite molecule de solvenți. Așa cum se știe cristalele rețin adesea solventul prin simplă adsorbție; în alte cazuri solventul poate face parte integrantă din cristal unde se găsește în proporții stoechiometrice cu moleculele substanței, participând la organizarea rețelei reticulare, care are un rol important la solubilizare.



(continuare)

1	2	3	4
Betametason-17-valerat	I, R=OH; F în $9\alpha$ , $\text{CH}_3$ în $16\beta$ , $16\alpha$ , O CO $(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	A B*	E, A, Chf
Cortison acetat	21-Acetoxi- $17\alpha$ -hidroxipregn-4-en-3,11,20-triona; IV, R=OCOCH <sub>3</sub> ; $11\beta$ -OH în locuit cu C=O	I II III IV V VI VII VIII	E Chf Chf E CH <sub>3</sub> OH A THF DMAA
Dexametason acetat	$9\alpha$ -Fluoro- $16\alpha$ -metil- $11\beta$ , $17\alpha$ , 21-trihidroxipregna-1,4-dien-3,20-diona; I, R=OCOCH <sub>3</sub> ; F în $9\alpha$ , $\text{CH}_3$ în $16\alpha$	A B C D	E A Chf A
Dimethisterona	$17\beta$ -Hidroxi- $6\alpha$ , 21-dimetil- $17\beta$ -pregn-4-en-20-in-3-ona; V, R=—C $\equiv$ CCH <sub>3</sub> ; $\text{CH}_3$ în $6\alpha$	A B*	A E, A, Chf
Etiniloestradiol**	19-Nor- $17\alpha$ -pregna-1,3,5 (10)-trien-20-in-3, $17\beta$ -diol); VIII	A B C*	E, A A
Estradiolundecilat	Estra-1,3,5 (10) trien-3, $17\beta$ -diol 17 undecilat	2	p.t. II 105—106
Estradiol fenil propionat	Estra-1,3,5 (10) trien-3, $17\beta$ -diol 17-fenilpropionat	2	p.t. II 115—117
Fluocortolona	$6\alpha$ -Fluor- $11\beta$ -21-dihidroxi- $16\alpha$ -metil-pregna 1,4-dien-3,20-diona	2	p.t. I 200—213 II 184—190
Fluocortolona pivalat	$6\alpha$ -Fluor- $11\beta$ -21-dihidroxi- $16\alpha$ -metil-pregna-1,4-dien-3,20-dion-21 pivalat	2	p.t. I 185—200 II 184—191 III 168—178 IV 165—172
Fludrocortison acetat	21-Acetoxi- $9\alpha$ -fluoro- $11\beta$ , $17\alpha$ -dihidroxi pregn-4-en-3,20-diona; IV, R=OCOCH <sub>3</sub> ; F în $9\alpha$	A B C* D	Chf (100°C) Chf, A



(continuare)			
1	2	3	4
Fluocinolone acetonid	6 $\alpha$ , 9 $\alpha$ -Difluoro-11 $\beta$ , 21-dihidroxi-16 $\alpha$ , 17 $\alpha$ -isopropilidendioxipregna-1,4-dien-3,20-diona; II, F în 6 $\alpha$	A B	E
Hidrocortizona	11 $\beta$ -17 $\alpha$ , 21-Trihidroxi-pregn-4-en-3,20-diona; IV; R=OH	A B	E, A Chf
Metilprednisolona***	6 $\alpha$ -Metil-11 $\beta$ -17 $\alpha$ , 21-trihidroxipregna-1,4-dien-3,20-diona; I, R=OH; CH <sub>3</sub> în 6 $\alpha$	A B	A, Chf A
Methandriolul	17 $\alpha$ -Metil- $\Delta^5$ -Androsten-3,17-diol	3	p.t. I 205—208° II 202—205° III 198—200°
Norethandrolona	17 $\beta$ -Hidroxi-19-nor-17 $\alpha$ -pregn-4-en-3-ona; VI, R=CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	A B	A, Chf E
Prednisolona	11 $\beta$ -17 $\alpha$ , 21-Trihidroxi-pregna-1,4-dien-3,20-diona; R=OH	A B	A, Chf E
Prednisolon trimetil-acetat	I, R=OCOC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	A B C	A E Chf
Prednisona	17 $\alpha$ , 21-Dihidroxipregna-1,4-dien-3,11,20-triona; I, R=OH; 11 B-OH înlocuit cu C=O	A B	E, A, Chf Chf
Prednison acetat	I, R=OCOCH <sub>3</sub> ; 11 $\beta$ -OH înlocuit cu C=O	A B	E A, Chf
Progesterona	Pregn-4-2n-3,20-diona; III, R=H	A B	Chf E, A
Pregnenolon acetat	3 $\beta$ -Acetoxi pregn-5-en-20-ona	5	p.t. I 151 II 144 III 140 IV 120
Spirolactona	17 $\alpha$ -Acetiltio-17 $\beta$ -hidroxi-3-oxo-17 $\alpha$ -pregn-4-en-21 acid carboxilic $\gamma$ -lactona, IX;	A B C*	A E, A, Chf



(continuare)

1	2	3	4
Testosterona	17 $\beta$ -Hidroxiandrost-4-en-3-ona; V; R=H	A B C	A, Chf A Chf
Testosteron caprinat	4-Androsten-17 $\beta$ -caprinat-3-ona	2	p.t. I 55 II 46—48
Testosteron ciclohexan propionat	4-Androsten-17 $\beta$ -ciclohexil-propionat-3-ona	2	II 75—77
Triamcinolona	9 $\alpha$ -Fluoro-11 $\beta$ , 16 $\alpha$ , 17 $\alpha$ , 21-tetrahidroxipregna-1,4-dien-3,20-diona	A B	E, A
4-Clortestosterona	4-clor-17 $\beta$ -hidroxi-4-androsten-3-ona	3	p.t. I 184—188 III 148—154

\* amorfă; A=acetonă, E=etanol, Chf=cloroform; THF=tetrahidrofuran; DMAA=N.N. dimetilacetamida

\*\* Forma B este identică cu forma „b” a lui Röpke (112).

\*\*\* Forma B corespunde cu forma II a lui Higuchi și colab. (113).

În astfel de cazuri, examenul microscopic indică o structură diferită de cea a produsului desolvatat, care poate duce la interpretări greșite, atribuind substanței o stare de dimorfism.

Kuhnert-Brandstätter și Grimm (108) au denumit acest fenomen „pseudopolimorfism” și consideră frecvența lui în această clasă, de aproximativ 20—30%.

Unii hormoni steroizi ca 11-dezoxi-11-hidroxycorticosteronul și dehidropregnalonul rețin, în general, numai solvenți oxigenați. Androsteronul și dihidrotestosteronul nu formează decât hidrați.

Diacetatul de 16,21-triamcinolonă poate reține doi solvenți în mod simultan și p.t. este precedat de două endoterme a căror poziție depinde de presiune (109).

Pseudopolimorfii sînt greu de deosebit numai cu ajutorul spectrelor IR și a determinărilor cristalooptice. Termomicroscopia și termogravimetria permit, în schimb, punerea în evidență a cristalelor solvate. Astfel la încălzirea cristalelor în ulei de silicon se observă, în cazul celor solvate, degajare de gaze, rezultate în urma distrugerii acestora.

(108) M. KUHNERT-BRANDSTÄTTER, H. GRIMM — *Mikrochim. Acta*, 26, 115 (1968).

(109) L. M. BRANCONE, H. J. FERRARI — *Microchem. J.*, 10, 370 (1966).



Cu excepția unor compuși în care solventul este puternic legat de molecula substanței prin legături de hidrogen, formînd o adevărată specie chimică, prezența solventului se manifestă în cercetarea termogravimetrică a compusului, printr-un endoterm în formă de clopot, care precede lichefierea, distingîndu-se astfel în mod net de endotermele de fuziune și de schimbare a structurii cristaline în stare solidă. În acest caz picul curbei termogravimetrice se găsește, de obicei, la o temperatură superioară celei corespunzătoare desolvatării în stare de echilibru, în funcție de viteza de încălzire, deoarece reacția nu este instantanee și temperatura probei crește în mod continuu în tot timpul îndepărtării solventului.

Temperatura de desolvatare ordinară poate fi considerată apropiată de aceea în care începe punctul de inflexiune pe termogramă (110).

Din comportarea termogravimetrică a aducților cu cloroform ai prednisoni formă B, acetatul de dexamethasonă formă C și hidrocozona formă B, și existența unor aducți asemănători conținînd alți solvenți, Mesley (111) a ajuns la concluzia că aceștia sînt compuși de incluziune de tipul clatrăților.

După Kuhnert-Brandstätter și Grimm (108) dexamethason acetatul formează pseudopolimorfi sub formă de ace și de prisme prin cristalizare din: etanol, n-propanol, n-hexilalcool, acid acetic glacial, acetat de etil, eter, tetrahidrofuran, dioxan, acetonă, metilisobutilcetonă, di-n-propilcetonă, cloroform, clorbenzen și nitrobenzen.

La încălzire solventul se elimină, în funcție de natura lui; de exemplu la 75° pentru solvatul cu etanol și la 125° pentru cel cu cloroform. Apa se elimină la 40 și la 60°. Prin eliminarea solventului se formează modificarea polimorfă I, care se topește la 225—231°, cu descompunere.

Modificarea polimorfă II, cu p.t. 208—212°, metastabilă este greu de obținut și se transformă la încălzire în modificarea polimorfă I.

**Cortizon acetat** (21-Acetoxi-17 $\alpha$ -hidroxipregn-4-en-3, 11, 20-triona; IV, R = O·CO·CH<sub>3</sub>; 11 $\beta$ -OH înlocuit cu C = O).

Garrat și Marshall (114) ocupîndu-se de aplicațiile spectroscopiei IR în analiza farmaceutică, a indicat existența a 5 forme cristaline diferite ale acetatului de cortizon.

În patentul american (U.S.P.) 2,671,750 din 1954 și patentul englez (B.P.), 694,280 (1951) se indică existența a 3, 4 sau 5 forme cris-

(110) J. BARTOS — *Analisis*, vol. I, 1, p. 70 (1972).

(111) R. J. MESLEY — *Chem. Ind. (London)*, 1594 (1965).

(112) H. RÖFKE, W. NEUDERT — *Z. Anal. Chem.*, 170, 78 (1959).

(113) W. I. HIGUCHI, P. K. LAU, T. HIGUCHI, J. W. SHELL — *J. Pharm. Sci.*, 52, 150 (1963).

(114) D. C. GARRAT, P. G. MARSHALL — *J. Pharm. Pharmacol.*, 6, 950 (1954).



taline diferite ale acetatului de cortizon, nestabile în mediu apos, care în prezența apei se transformă în „forma 5”. Formele cristalizate 1, 2, 3 și 5 au fost caracterizate cu ajutorul difracției razelor X.

Un alt patent american (U.S.P.) 2,828,319 din 1958 indică prepararea formelor A, B și C în mediu apos, cu toate că patentul anterior menționa nestabilitatea formelor 1, 2 și 3 în mediu apos. Spectrele de difracție a razelor X a formelor B și C și 1 și 3 sînt similare. Forma A, stabilă în apă, diferă cristalografic de celelalte forme descrise anterior.

Callow și Kennard (115) folosind spectrometria de raze X, spectrometria IR și determinarea p.t. cu ajutorul unui aparat Köfler, a descris 5 forme cristaline ale acetatului de cortizon, dintre care 4 sînt instabile în prezența apei și se transformă în modificatia stabilă I. Utilizarea celorlalte forme cristaline duce la aglomerarea și cimentarea sedimentului datorită transformării acestora în forma stabilă.

*Forma polimorfă I*, stabilă în apă, cu p.t.  $241-245^{\circ}$ , cercetată pe un monocristal, formează ace monoclinice, opace, alungite paralel cu axa cristalografică b, cu  $a = 15,68 \text{ \AA}$ ,  $b = 7,52 \text{ \AA}$ ,  $c = 26,58 \text{ \AA}$  și  $\beta = 97^{\circ}$ , are  $d = 1,25 \text{ g/ml}$ .

*Forma polimorfă II* a fost obținută prin cristalizare din soluție hidroalcoolică după dizolvare într-o cantitate minimă de benzen fierbinte (8 g la 1 litru) și distilarea solventului; la răcire se depun ace cu p.t.  $235-238^{\circ}$  (forma II) și cantități mici de cristale prismatice cu p.t.  $251-253^{\circ}$  (forma III). Prin evaporarea unei soluții cloroformice de acetat de cortizon pînă la o concentrație de 20—25% se obțin cristale cu p.t.  $241-246^{\circ}$ , ale căror spectre IR și de difracție a razelor X sînt identice cu cele ale formei II.

Din punct de vedere cristalografic, cristalele formei II sînt ortorombice, cu  $a = 11,21 \text{ \AA}$ ,  $b = 27,14 \text{ \AA}$ ,  $c = 7,11 \text{ \AA}$  și  $d = 1,21 \text{ g/ml}$ .

*Forma polimorfă III* a fost obținută prin cristalizare din benzen, alături de forma II. Formează cristale ortorombice, cu p.t.  $251-253^{\circ}$  și  $a = 12,50 \text{ \AA}$ ,  $b = 20,95 \text{ \AA}$  și  $c = 7,96 \text{ \AA}$ .

*Forma polimorfă IV*, obținută prin cristalizare din alcool, are p.t.  $245-247^{\circ}$ , iar după ce devine opac,  $111-116^{\circ}\text{C}$ . Cristalele ortorombice au  $a = 9,76 \text{ \AA}$ ,  $b = 30,59 \text{ \AA}$ ,  $c = 7,58 \text{ \AA}$  și  $d = 1,26 \text{ g/ml}$ .

*Forma polimorfă V* a fost recristalizată dintr-o soluție care conține 1 g acetat de cortizon în 15 ml tetraclorură de carbon și 5 ml metanol fierbinte. Are p.t.  $238-242^{\circ}$ , iar după ce devin opace  $105-110^{\circ}\text{C}$ . Se transformă ușor la aer în forma II. Din punct de vedere cristalografic, formează cristale monoclinice cu  $a = 9,65 \text{ \AA}$ ,  $b = 7,46 \text{ \AA}$ ,  $c = 16,4 \text{ \AA}$ ,  $\beta = 98^{\circ}$  și  $d = 1,25 \text{ g/ml}$ .

(115) R. K. CALLOW, O. KENNARD — *J. Pharm. Pharmacol.*, 13, 12, 723 (1961).



Autorii (115) au determinat și spectrele IR ale celor 5 forme polimorfe folosind 1—2 mg substanță înglobată în pastile cu clorură de potasiu, după metoda Hales și Kynaston (116).

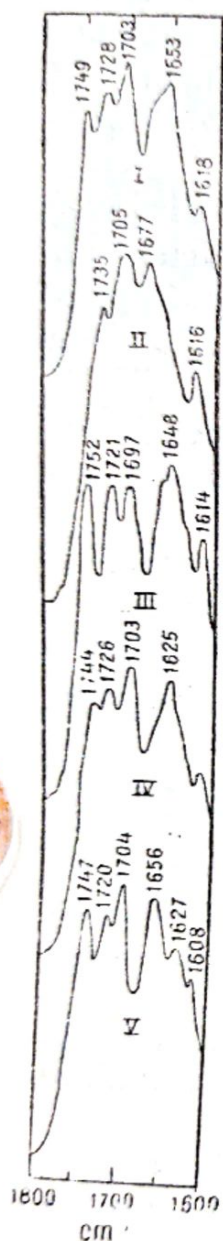


Fig. 17 — Spectru IR al formelor I—V ale acetatului de cortizon (după CALLOW și col., 115).

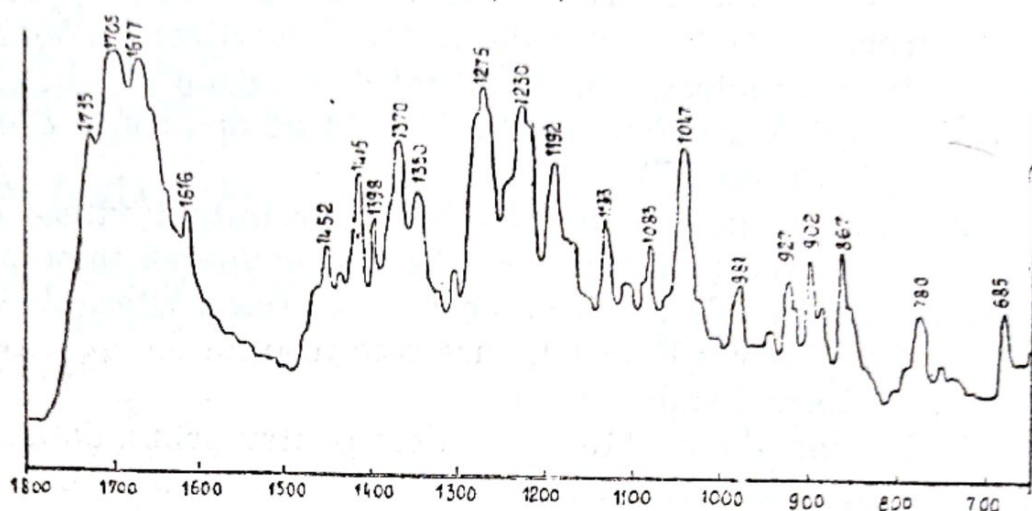


Fig. 18 — Spectrul de absorbție IR al acetatului de cortizon (forma II) în comprimate de KCl (după COLLOW și col., 115).

În fig. 17 sînt redacte spectrele IR ale formelor polimorfe I—V ale acetatului de cortizon, în regiunea spectrală 1608—1752  $\text{cm}^{-1}$  după Callow și col. (115), iar în fig. 18 spectrul IR al formei II a acetatului de cortizon.

Cristalele formelor II, III, IV și V sînt stabile pentru un timp în apă, dar la agitare și triturare se transformă rapid în forma polimorfă I. Așa de exemplu cristalele modificăției polimorfe II rămîn neschimbate în apă timp de 126 ore, dar la agitare încep să treacă în modificăția I, după 20 ore, fiind completă după 60 ore. Din această cauză formele polimorfe ale acetatului de cortizon în suspensie apoasă injectabilă ridică probleme, deoarece cauzează o creștere a cristalelor și aglomerarea sedimentului. În astfel de cazuri autorii recomandă ca preparatele comerciale cu acetat de cortizon să fie transformate în forma polimorfă I la prelucrarea lor în forme farmaceutice.

Urmărind creșterea produsă de cristalele acetatului de cortizon micronizat în forma instabilă II, suspendat într-o soluție de clorură de sodiu 0,9% în prezența unei tenside neionogene, pentru o mai bună umezire a cristalelor, Carless și col. (117) au constatat:

(116) J. L. HALES, W. KYNASTON — *Analyst.*, 79, 702 (1954).

(117) J. E. CARLESS, M. A. MOUSTAFA, H. D. C. RAPSON — *J. Pharm. Pharmacol.*, 20, 630 (1968), 20, 639 (1968).



- dizolvarea cristalelor mici ale formei II, instabile, mai solubile în apă decât forma stabilă IV;
- transformarea formei II în III, însoțită de creșterea cristalelor;
- trecerea moleculelor de acetat de cortizon în soluția saturată;
- fixarea moleculelor de acetat de cortizon pe nucleii formei IV, stabili în apă, care conțin 1/2 moleculă de apă sau o cantitate variabilă de apă (forma IV\*).

Agitarea suspensiei accelerează concomitent viteza de dizolvare cât și cea de recristalizare însoțită de depunerea unor particule mai mari. Adăugarea de cortizon alcool micșorează viteza de transformare a formei polimorfe II în III, care este însoțită de creșterea cristalelor și apariția formei stabile în apă.

Polderman și col. (118) au indicat pentru prima dată modul de obținere a unor suspensii apoase cu acetat de cortizon, cu o acțiune farmacologică constantă.

Popa-Burcă și col. (119) urmărind influența formei și mărimii cristalelor de acetat de cortizon asupra stabilității suspensiilor apoase parenterale au arătat influența favorizantă a unor coloizi hidrofilii (carboximetilceluloza și polivinilpirolidona) asupra stabilității acestora.

Brăileanu și col. (120) au urmărit microscopic, în timp, suspensii oftalmice cu acetat de cortizon utilizând ca vehicule mucilagiiile de metilceluloză 0,5%, carboximetilceluloză sodică 0,1% și alcool polivinilic 1,5 g%, obținând cele mai bune rezultate cu alcoolul polivinilic când particulele substanței active nu se aglomerează în timp, iar sedimentul se redispersează ușor chiar după 6 luni.

După Carless și col. (121) acetatul de cortizon în stare solidă există în 5 modificații polimorfe cristaline; formele I, II și III sînt anhidre și cele IV și V, hidratate.

Cristalizarea acetatului de cortizon din solvenți neapoși formează modifiția polimorfă II, în timp ce prin cristalizare din solvenți polari se obțin forme diferite, în funcție mai ales de conținutul în apă al sistemului. Interesantă este constatarea că solvenții cu un conținut

- 
- (118) J. POLDERMAN, J. H. BLOO, J. FOKKENS — *Pharm. Weekbl. Med.*, 93, 45 (1958).
- (119) E. POPA-BURCĂ, R. PĂIUȘANU, V. PILEA — *Farmacia (Buc.)*, 10, 607 (1966).
- (120) CL. BRĂILEANU, C. FICA, M. BEACA, M. DAVID, I. GLĂVAN — *Farmacia (Buc.)*, 18, 6, 331 (1970).
- (121) J. E. CARLESS, M. A. MOUSTAFA, H. D. C. RAPSON — *J. Pharm. Pharmacol.*, 18, Suppl. 120—197 (1966).



însemnat de apă favorizează formarea modifațiilor anhidre, de obicei forma III, iar solvenții slab hidratați, sub 1%, favorizează formarea modifațiilor polimorfe hidratate.

Prin topire formele II, III, IV și V se transformă în forma I; această transformare are loc și la temperatura ordinară dar într-un interval de timp îndelungat. Forma V este puțin stabilă la încălzire și la acțiunea apei.

Forma polimorfă I a fost obținută prin încălzirea celorlalte forme la 200°C

Forma II a fost cristalizată din cloroform și benzen; forma III dintr-o soluție apoasă de acetonă 30% în volume sau din apă la 100°; forma IV din alcool 95% și forma V dintr-o soluție de tetraclorură de carbon și metanol 3 : 1 în volume. Acetatul de cortizon a fost dizolvat în solvenții amintiți fierbinți; prin răcire s-au separat, după o oră, cristalele respective, care au fost uscate în exicator pe acid sulfuric concentrat.

Spectrele de absorbție IR, determinate în nujol, prezintă, în afară de regiunile vibrațiilor de valență a grupărilor carbonil și hidroxil, o bandă unică proeminentă avînd o intensitate medie la 870  $\text{cm}^{-1}$  pentru forma I, o bandă proeminentă intensă la 1275  $\text{cm}^{-1}$  cu o adsorbanță superioară benzii de la 1230  $\text{cm}^{-1}$  pentru forma II și o bandă la 3540  $\text{cm}^{-1}$ , atribuită de autori unui enol pentru forma V.

După Mesley (107) poziția benzii 3-ceto este normală la formele V, VII și VIII fiind situată între 1664—1667  $\text{cm}^{-1}$ , la formele III și VI ea este mai joasă, la 1647—1653  $\text{cm}^{-1}$ , iar formele I, II și IV prezintă atît o bandă între 1672—1675  $\text{cm}^{-1}$  cît și una între 1647—1653  $\text{cm}^{-1}$ , ceea ce nu exclude posibilitatea unei asocieri dipolare prin intermediul grupării 3-ceto, ca la norethandrolonă.

La forma polimorfă II se observă un dublet foarte puternic la 1282 și 1274  $\text{cm}^{-1}$  analog cu cel existent la forma A a acetatului de prednisonă și lipsa ca și la acesta a benzii de la 845  $\text{cm}^{-1}$  datorată grupării 21-acetoxi-20-ceto, fapt care, după autorul citat, ar constitui un indiciu al unei asocieri între grupările 3 și 20-ceto, deși benzile de absorbție ale grupărilor 20-ceto și acetat carbonil sînt normale.

Urmărind comportarea termogravimetrică a celor cinci modifații polimorfe cristalizate ale acetatului de cortizon, Carless și col. (121) au arătat că la topire toate formele absorb 8—10 Kcal/mol, cu toate că temperatura exactă a picurilor de topire variază foarte puțin de la o formă la alta. Modificațiile polimorfe IV și V prezintă o a doua tranziție endotermă de 8—10 Kcal/mol cu mult sub p.t., care provine dintr-o pierdere de apă cu o cantitate mică de bioxid de carbon. Pen-



tru modificăția polimorfă IV aceasta corespunde cu  $1/2 \text{ H}_2\text{O}$  la o moleculă de acetat de cortizon, iar pentru modificăția polimorfă V cu o moleculă de apă.

În fig. 19, 20 se pot urmări curbele analizei termice ale formelor cristalizate ale acetatului de cortizon și transformarea diferitelor forme unele în altele la încălzire la  $200^\circ$ , triturare cu apă sau suspendare în apă.

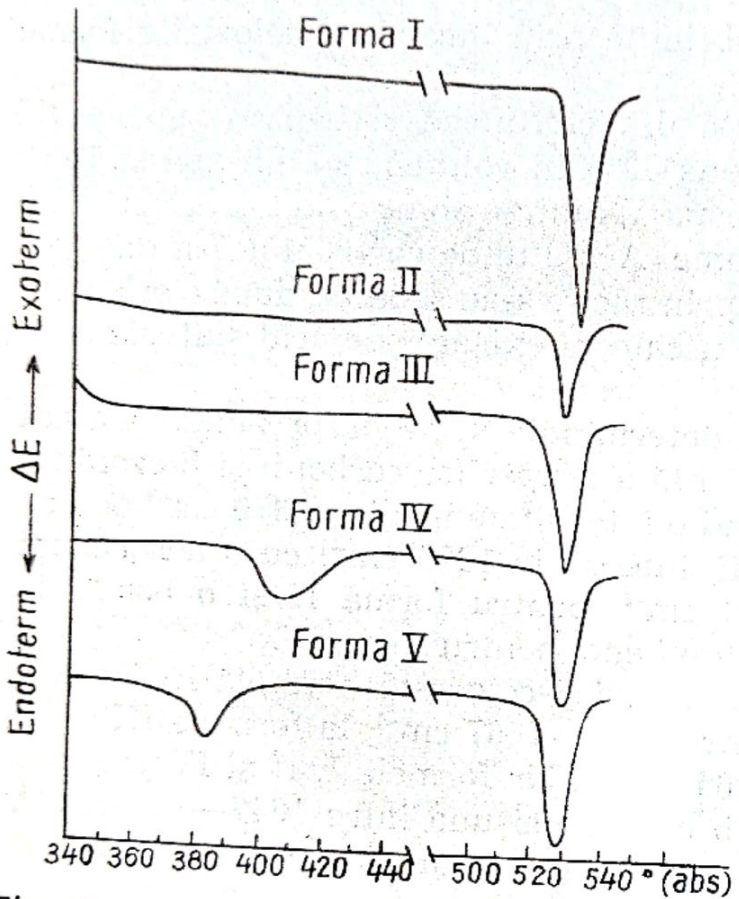


Fig. 19 — Curbele analizei termice ale formelor cristaline ale acetatului de cortizon (după J. E. CARLEES și col., 121) ( $\Delta E$  este proporțional cu milicalorii pe sec.).

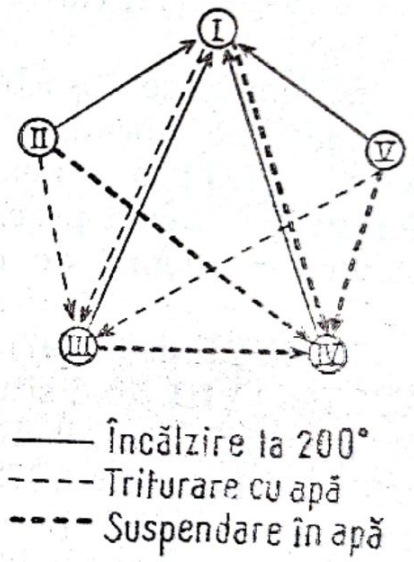


Fig. 20 — Intertransformările diferitelor forme polimorfe ale acetatului de cortizon cristalizat.

Mesley și Johnson (106) utilizând spectrometria în infraroșu pentru identificarea polimorfismului la 35 hormoni steroizi folosiți în farmacie, l-a găsit prezent la 55% din substanțele studiate, inclusiv acetatul de cortizon care prezintă șapte modificății polimorfe cristalizate (tabela 12).

Urmărind spectrele IR ale hormonilor steroizi în stare solidă, Mesley (107) descrie 8 modificății polimorfe ale acetatului de cortizon dintre care formele I—V corespund cu cele indicate de către Callow și Kennard (115), iar formele VI și VIII corespund cu formele  $\gamma$  și  $\delta$  publicate de către American Society for Testing Materials (122).



Cristalizarea lor s-a efectuat din următorii solvenți, în condițiile indicate mai jos:

Forma I: în amestec cu forma IV prin evaporarea unei soluții etanolice.

Forma II: evaporarea la temperatura ordinară a unei soluții în cloroform.

Forma III: evaporarea pe baie de apă a unei soluții în acetonă sau cloroform.

Forma IV: în amestec cu forma I la evaporarea unei soluții etanolice.

Forma V: în amestec cu forma II la evaporarea, pe baia de apă, a unei soluții în metanol.

Forma VI: evaporarea unei soluții în acetonă într-un mojar la temperatura ordinară.

Forma VII: evaporarea unei soluții în tetrahidrofuran (THF) într-un mojar la temperatura ordinară.

Forma VIII: recristalizare din N, N-dimetilacetamidă (conține solvent).

Cercetind cu ajutorul termomicroscopiei și al spectrelor IR, 84 substanțe din clasa hormonilor steroizi, Kuhnert-Brandstätter și Grimm (108) au arătat că acetatul de cortizon în stare solidă formează 7 modificări polimorfe și 11 pseudopolimorfi.

Pseudopolimorfii formează cu: apa, metanolul, etanolul, n-propanolul, isopropanolul, acetona, metiletiletetona, acidul acetic glacial, dioxan, tetrahidrofuran (THF) și eter etilic. De obicei solvenții organici oxigenați cu polaritate însemnată favorizează formarea pseudopolimorfilor. Așa de ex. metanolul, etanolul, n-propanolul și isopropanolul formează pseudopolimorfi cu acetatul de cortizon, în timp ce n-hexilalcoolul nu formează. La fel se comportă acetona și metiletiletetona față de metil-n-propil și metilisopropilcetona, care nu formează pseudopolimorfi cu acetatul de cortizon.

Încălziți între 70—90°C acești pseudopolimorfi pierd cu ușurință moleculele lor de solvent și trec în modificarea II metastabilă cu p.t. 225—230°; încălzită la 215° trece în modificarea I stabilă. De multe ori la această temperatură se întâlnește un amestec al celor două modificări polimorfe.

În cazul hidraților pierderea moleculelor de apă are loc la o temperatură de peste 160°, formându-se modificarea polimorfă I, stabilă, care are p.t. la 235—245°.

(122) X-ray Powder Data File published by American Society for Testing Materials (10—559 și 10—567).



Modificația polimorfă I se poate obține și prin pulverizarea cristalelor solvate sau prin cristalizare spontană din topitură la 150°.

Spectrele IR ale pseudopolimorfilor prezintă deosebiri însemnate. Solvenții cu aceleași grupări funcționale ca etanolul și propanolul sau acetona și metiletilcetona formează pseudopolimorfi ale căror spectre IR sînt asemănătoare. Și în acest caz, mai ales la solvații cu alcool, se întîlnesc deosebiri în domeniul vibrațiilor de valență a grupărilor OH și C=O, așa cum se poate constata din tabela 13.

**Tabela 13**

**Vibrațiile de valență  $\nu$ OH și  $\nu$ C=O la solvații ai acetatului de cortizon**

Acetat de cortizon	$\nu$ OH cm-1	$\nu$ C=O cm-1	
Forma I	3400 (largă)	1755 1725 1700	1653 1615
Forma II	3430 (ascuțită)	1733 1705	1677 1618
Hidratul	3440	1755 1733	1618 1673/1665
Solvatul de acetonă	3400 (larg)	1748 1730 1705	1675
Solvatul din metiletilcetona	3440	1748 1730 1705	1666 1616
Solvatul din metanol	3545 3430 3290	1752 1723 1705	1616 1668 1615
Solvatul din etanol	3360 3260	1750 1735	1658 1613

**Acetatul de 11 desoxi-17-hidroxycorticosterona**

Cristalizează sub formă de pseudopolimorfi din: metanol, etanol, acetonă, acid acetic glacial, tetrahidrofuran, dar nu și din acetatul de etil, benzen sau cloroform.

La încălzire între 70—90° se formează prin eliminarea solventului modificația I.



Spectrele IR ale pseudopolimorfilor indică deosebiri mai ales în ceea ce privește banda  $\nu$  OH și  $\nu$  C=O, comparativ cu polimorul I, iar comparativ cu acetatul de cortizon se observă apariția unei benzi suplimentare ascuțite între 1700—1708  $\text{cm}^{-1}$ , de obicei la 1705  $\text{cm}^{-1}$  (tabela 14).

Tabela 14

Vibrațiile de valență  $\gamma$  OH și  $\gamma$  C = O la solvații ai  
11-desoxi-17-hidrocorticosterona

Acetatul de 11-desoxi-17- hidrocorticosterona	$\nu$ OH $\text{cm}^{-1}$	$\nu$ C=O $\text{cm}^{-1}$	
Modificația I	a. 3370 b. 3400 larg	a. 1750 1720	b. 1755 1725 1700
Solvatul cristalizat din acetonă	a. 3400 larg b. 3400 larg	a. 1750 1725 1720 1676 1655 1622	b. 1748 1730 1705 1675 1620
Solvatul cristalizat din etanol	a. 3370 3280	b. 3360 3260	a. 1745 1730
			b. 1750 1735 1705
Solvatul cristalizat din THF	a. 3380 3310 b. 3375 (ascuțit)	a. 1745 1726 1675 1624	b. 1750 1725 1708 1672
Solvatul cristalizat din dioxan	a. 3380 (larg) b. 3400 (larg)	a. 1738 1675 1620	b. 1747/1735 1705 1675 1616

### $\beta$ -Oestradiolul

Formează cristale pseudopolimorfice sub formă de prisme hexagonale sau asemănătoare acestora cu 30 solvenți organici și 5 modificații polimorfe, după Smakula și Gori (101), identificate cu ajutorul spectrelor IR și numai două modificații polimorfe după Kuhnert-Brandstätter și Grimm (108).

Solvenții din care cristalizează pseudopolimorfii sînt: metanolul, etanolul, n-propanolul, isopropanolul, n-hexanolul, ciclohexanolul, n-octanolul, acidul acetic cristalizat, acidul n-caproic, acidul mandelic, acetatul de etil, acetona, metil-n-propilcetona, metiletilcetona, di-n-propilcetona, metilisobutilcetona, ciclohexanona, eterul, dioxanul,



tetrahidrofuranul, tetraclorețanul, benzenul, toluenul, etilbenzenul, brombenzenul, clorbenzenul, m-clortoluenul, nitrobenzenul și 1,6-dimetilnaftalina.

La încălzire între 70—110°C se elimină solventul. Prin încălzire în ulei de silicon, în unele cazuri, se observă o topire neomogenă a cristalelor solvate cu formarea modificăției polimorfe I, stabilă.

Spectrele IR ale pseudopolimorfilor cu apa, tetraclorețanul, eterul, THF, dioxanul, acetona, acetatul de etil, di-n-propilcetona, metilizobutilcetona, brombenzenul și nitrobenzenul sînt asemănătoare, deoarece rețelele lor cristaline sînt de același tip. Deosebiri mai însemnate față de acest spectru se întîlnesc la solvații cu alcooli și mai ales cu metanol.

Spectrele IR ale modificăției polimorfe I și II ale  $\beta$ -oestradiolului se deosebesc între ele mai ales în domeniul  $\nu$  OH; modificăția I conține o bandă ascuțită la 3545  $\text{cm}^{-1}$ , iar modificăția II, la 3590  $\text{cm}^{-1}$ . La ambele apar însă între 3420 și 3200  $\text{cm}^{-1}$  două benzi datorită legăturilor de hidrogen.

#### **Methandriolul (17 $\alpha$ -Metil- $\Delta_5$ -androsten-3,17-diol)**

Formează pseudopolimorfi cu 12 solvenți: metanolul, etanolul, n-propanolul, acidul acetic, acetatul de etil, eterul, dioxanul, acetona, di-n-propilcetona, metilisobutilcetona, cloroformul și etilbenzenul.

Stabilitatea cristalelor solvate este destul de mare, exceptînd solvatul cu metanolul, stabil numai 14 zile, la temperatura ordinară. Solventul este cedat prin încălzire între 70—120°.

Methandriolul formează trei modificății polimorfe: forma I cu p.t. 205—208°, forma II cu p.t. 202—205° și forma III cu p.t. 198—200°.

Modificăția polimorfă I, stabilă, se obține prin îndepărtarea solvenților din cristalele pseudopolimorfilor. Modificățiile polimorfe II și III cristalizează sub formă de sferulițe cu diferite culori de interferență la răcirea topiturii.

Spectrele solvațiilor de același tip sînt asemănătoare. Modificăția polimorfă III se deosebește de modificăția I mai ales în domeniul 1050—1150  $\text{cm}^{-1}$  și cel al vibrațiilor de valență  $\nu$  OH. La formele solvate banda de la 3615  $\text{cm}^{-1}$ , datorită hidroxilului liber, lipsește, în schimb apare o bandă largă între 3000—3500  $\text{cm}^{-1}$ , datorită legăturilor de hidrogen intermoleculare.

Toate formele pseudopolimorfe prezintă două benzi la 1640 și 1675  $\text{cm}^{-1}$ , a căror intensitate este slabă. Modificăția polimorfă I, stabilă, prezintă, în acest domeniu, o singură bandă la 1670  $\text{cm}^{-1}$ .

#### **Dehidropregnenolona**

Formează pseudopolimorfi din: metanol, etanol, eter, acid acetic glacial, cloroform și apă. Cu apa formează doi hidrați diferiți.



Stabilitatea lor este relativ însemnată la temperatura ordinară. La încălzire se transformă, prin eliminarea solventului, între 70—110°C, în forma stabilă, care are p.t. 210—214°, cu descompunere.

Spectrele pseudopolimorfilor prezintă diferențe mai ales în domeniul vibrațiilor de valență  $\nu$  OH (tabela 15).

Tabela 15

Vibrațiile de valență  $\nu$ OH la solvați ai dehidropregnenolonei

Dehidropregnenolona	$\nu$ OH cm <sup>-1</sup>
Anhidră	3430
Solvatul slab hidratat	3490, 3400
Solvatul puternic hidratat	3480, 3430
Solvatul cristalizat din metanol	3300 (largă)
Solvatul cristalizat din etanol	3250
Solvatul cristalizat din acid acetic glacial	3320
Solvatul cristalizat din eter	absorbție largă între 3050 și 3500
Solvatul cristalizat din cloroform	3355

### Dihidrotosterona

Nu formează solvați cu solvenții organici; se cunosc doi hidrați care cedează la încălzire între 70—130° apa; între 110 și 130° ei trec în modificarea I, prisme, cu p.t. 182°. Din topitura modificăției polimorfe I, la răcire, s-a izolat modificăția polimorfă II și III, nestabile.

Spectrele IR ale modificățiilor polimorfe I și II și a celor doi hidrați sînt reproduse, după autorii citați în tabela 16.

Forma II prezintă o deplasare evidentă a bandei  $\nu$  OH spre frecvențe mai mari.

Tabela 16

Benzi de absorbție în IR la polimorfi și solvați ai dihidrotosteronei

Dihidrotosterona	Regiunea spectrală cm <sup>-1</sup>	
	4000—3000	1800—1600
Forma I	3440	1705
Forma II	3420	1705
Solvatul slab hidratat	3560	1708
Solvatul puternic hidratat	3250	1620
	3560	
	3430	1700

După Mesley (107) principalele diferențe în spectrele IR ale modificățiilor polimorfe ale hormonilor steroizi, care pot constitui teste de identificare a acestora, sînt sintetizate în tabela 17, iar spectrele lor IR în fig. 21—36.



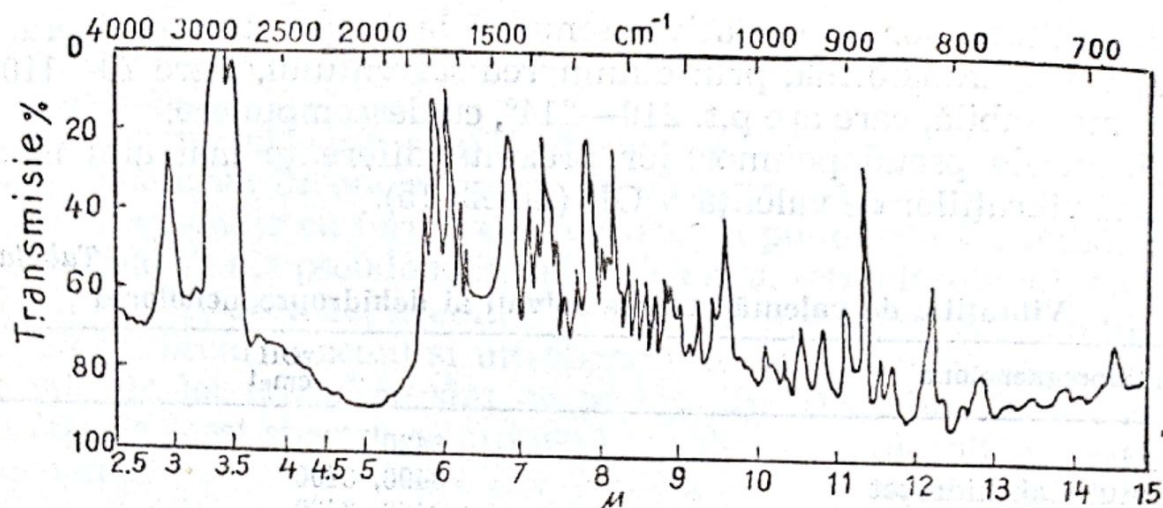


Fig. 21\* — Prednison acetat, forma A

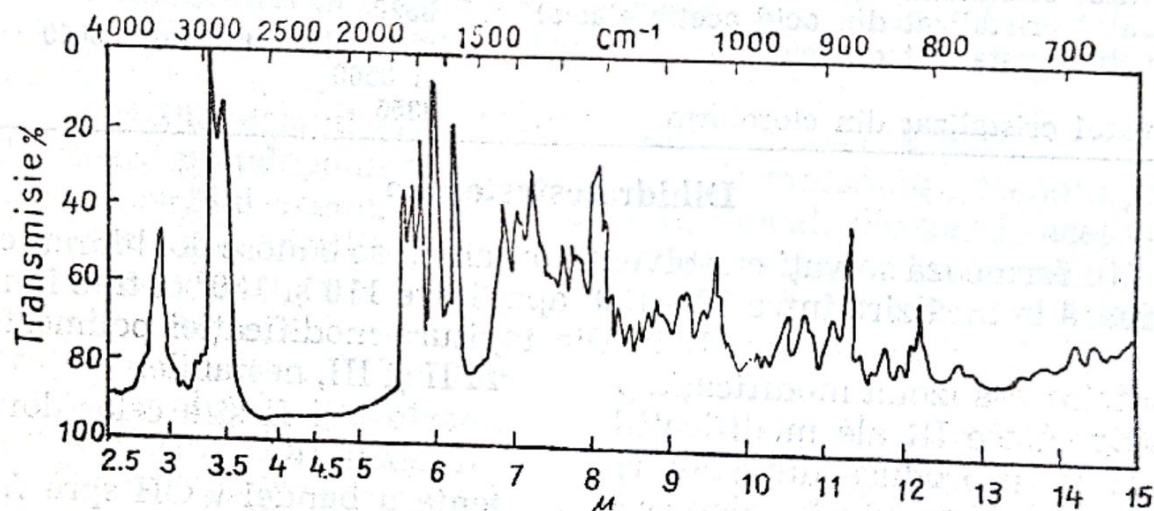


Fig. 22\* — Prednison acetat, forma B

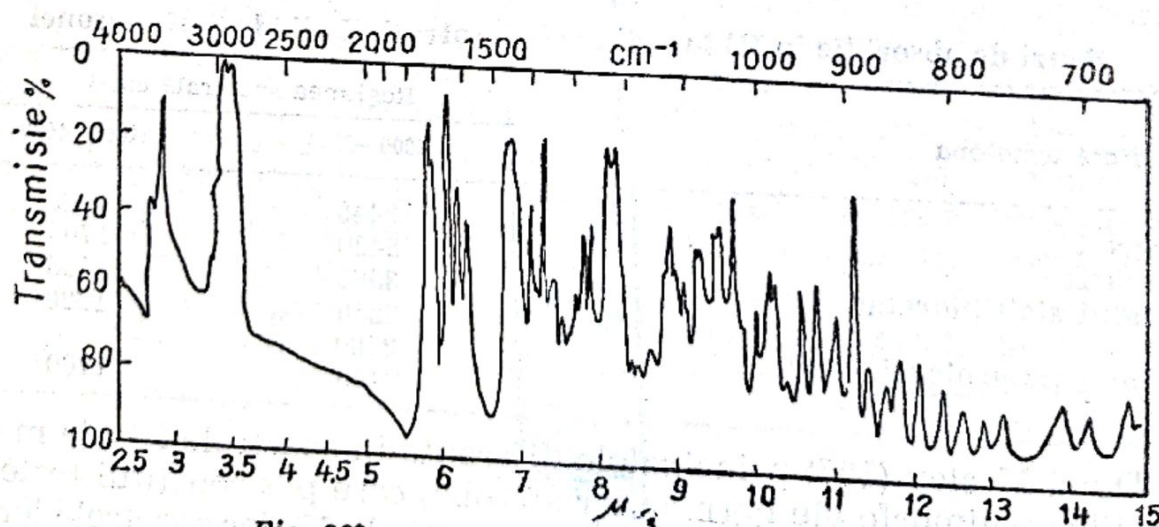


Fig. 23\* — Dexamethason acetat, forma A  
(\*) (după R. J. MESLEY, 107)



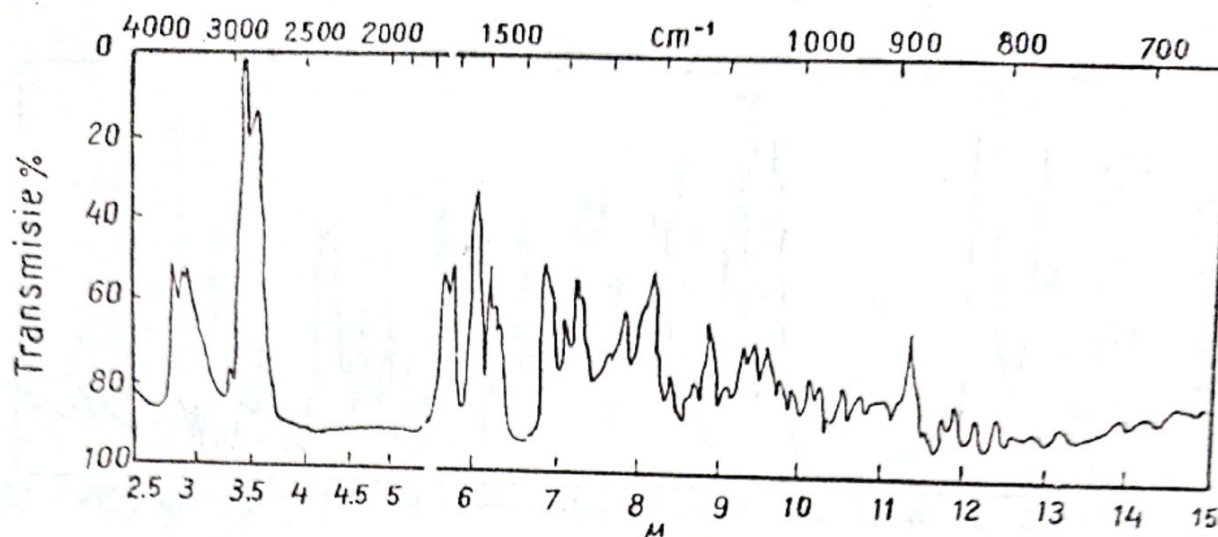


Fig. 24\* — Dexamethason acetat, forma B (include urmă de formă D)

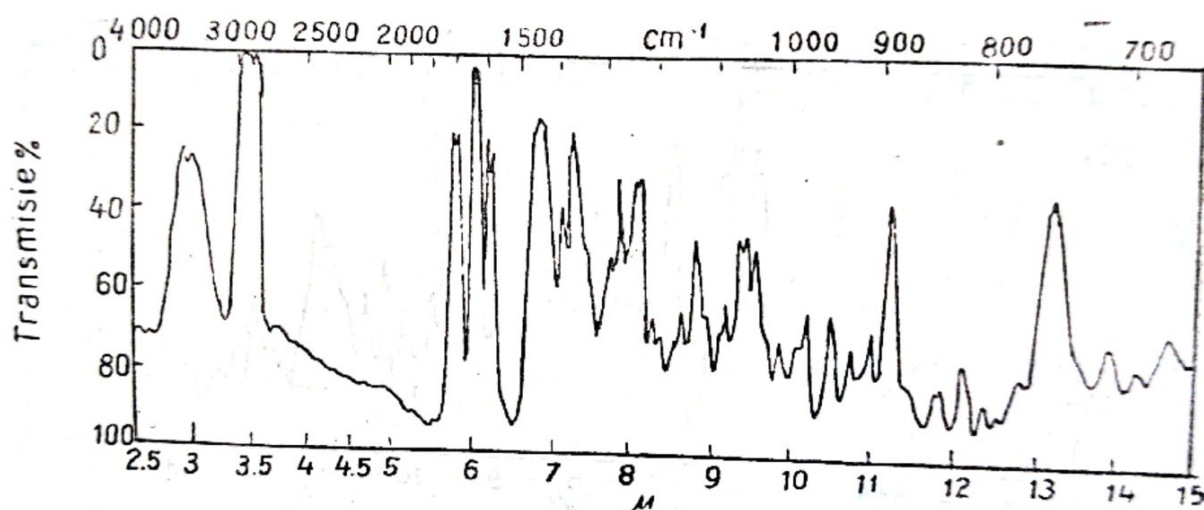


Fig. 25\* — Dexamethason acetat, forma C

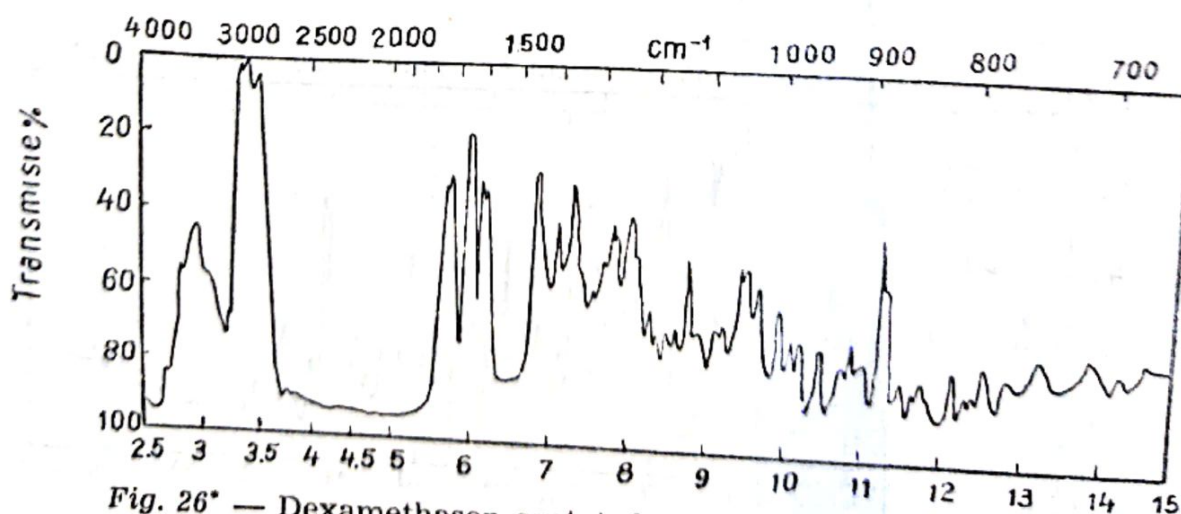


Fig. 26\* — Dexamethason acetat, forma D (include urme de formă B)  
(\*) (după R. J. MESLEY, 107)



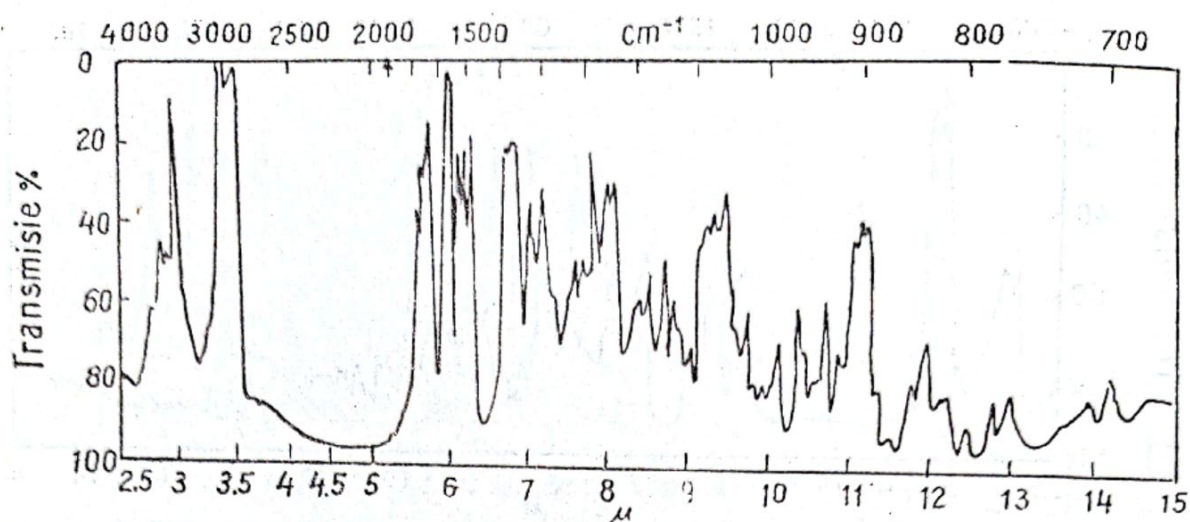


Fig. 27\* — Betamethason 21 acetat, forma A

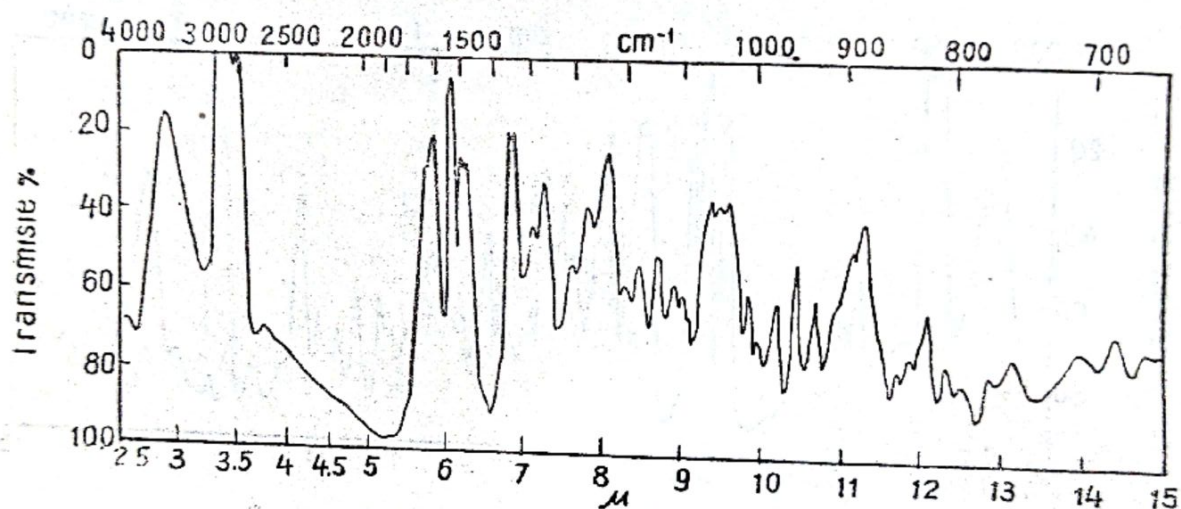


Fig. 28\* — Betamethason 21 acetat, forma B

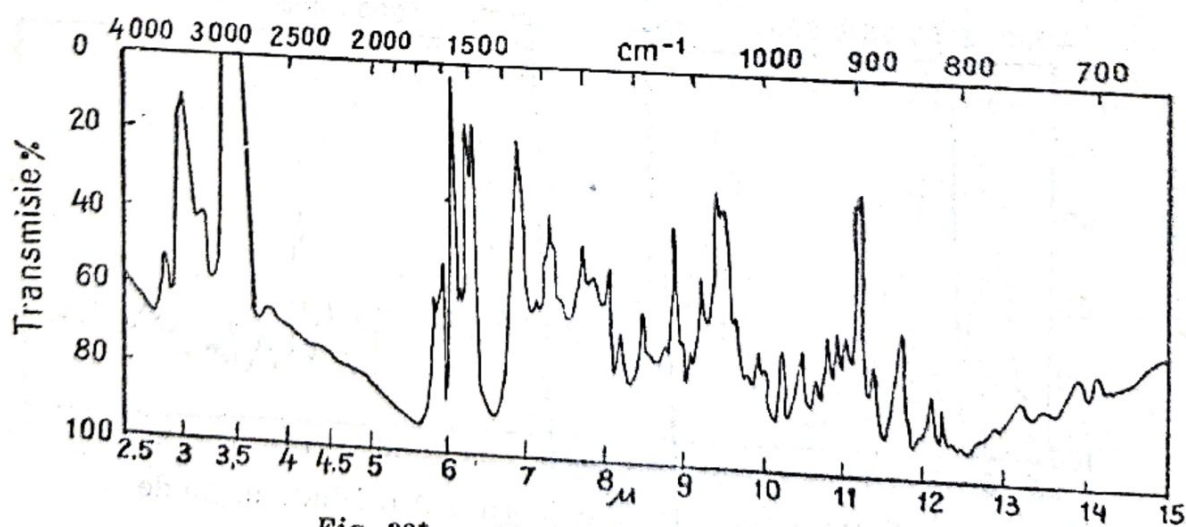


Fig. 29\* — Triamcinolona, forma A  
(\*) (după R. J. MESLEY, 107)



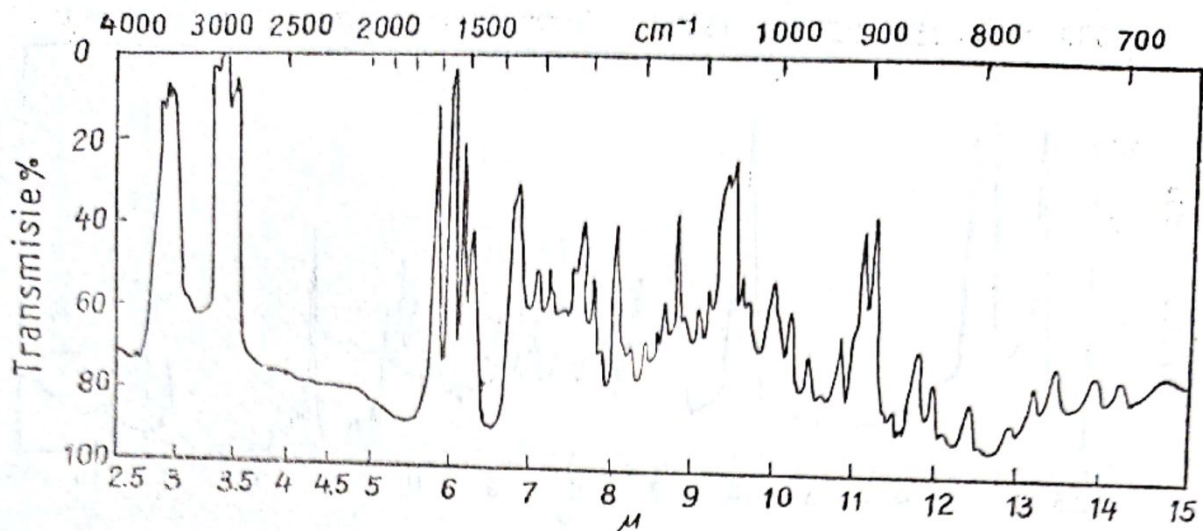


Fig. 30\* — Triamcinolona, forma B

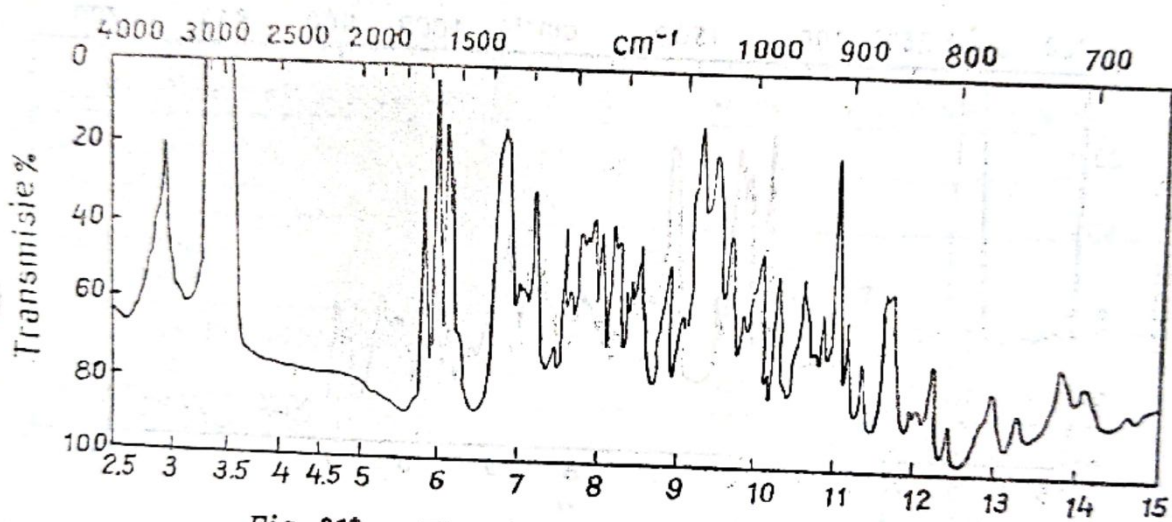


Fig. 31\* — Fluocinolona acetamid, forma A

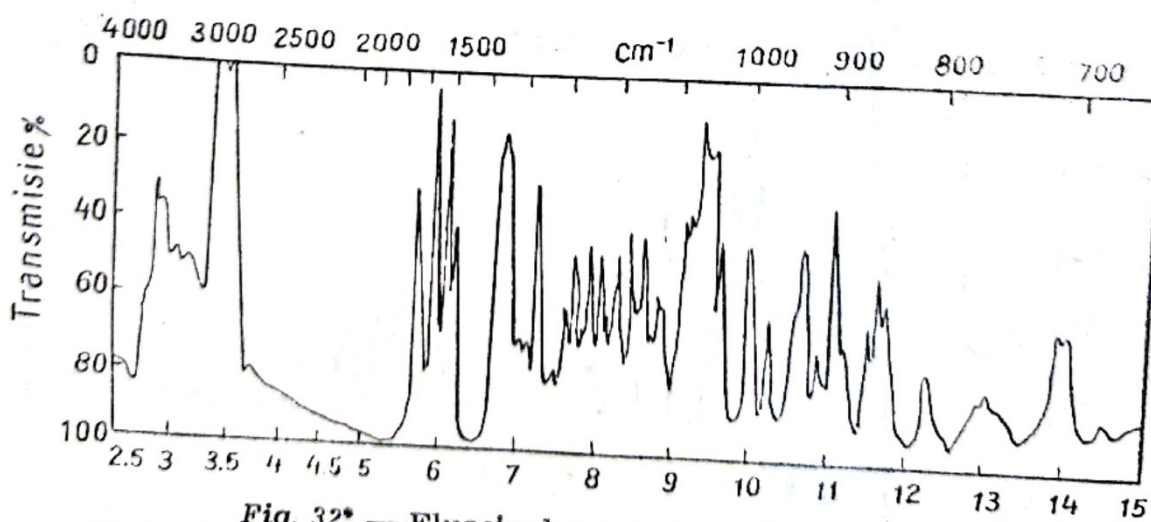


Fig. 32\* — Fluocinolona acetamid, forma B  
(\*) (după R. J. MESLEY, 107)



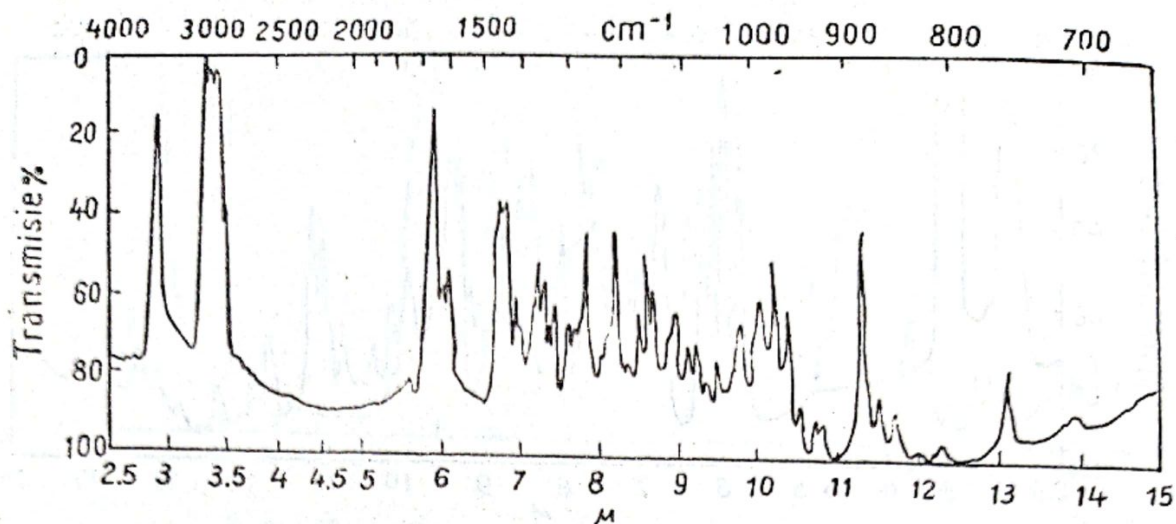


Fig. 33\* — Norethandrolona, forma B

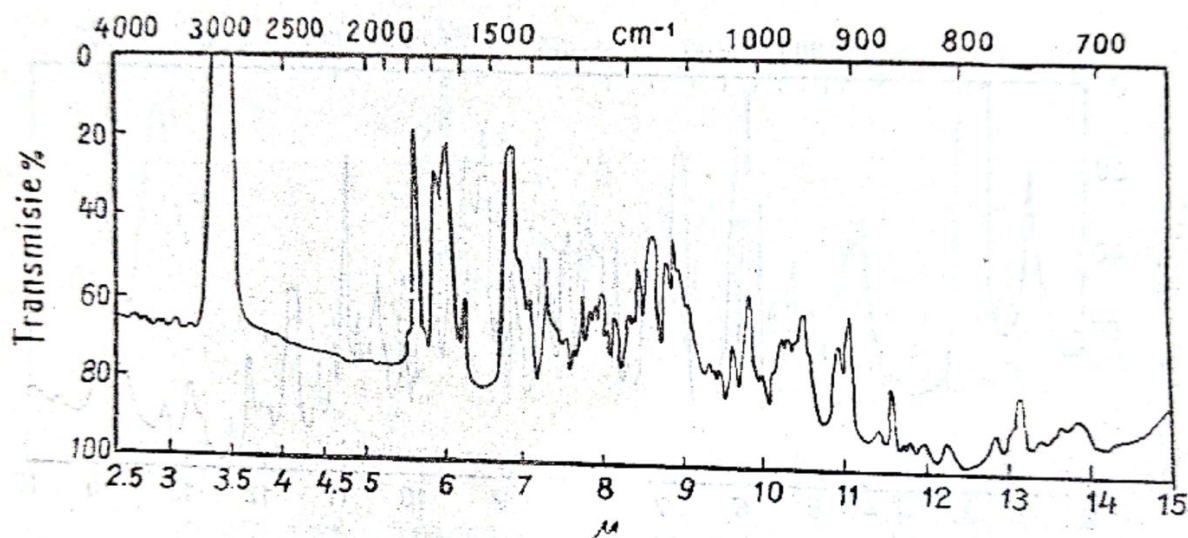


Fig. 34\* — Spironolactona, forma A

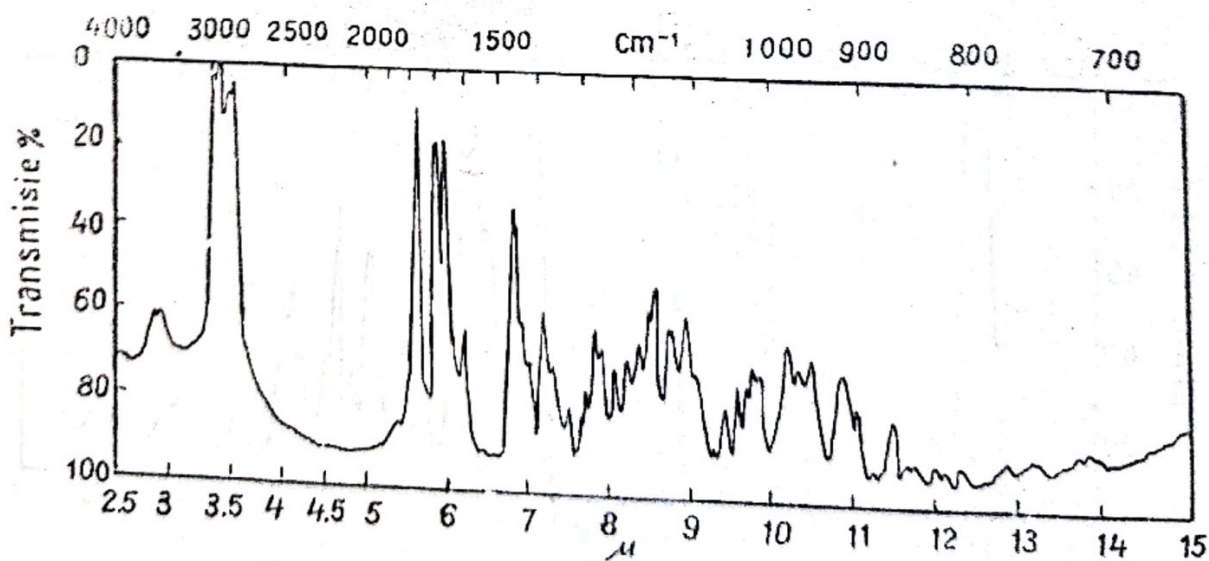


Fig. 35\* — Spironolactona, forma B  
(\*) (după R. J. MESLEY, 107)



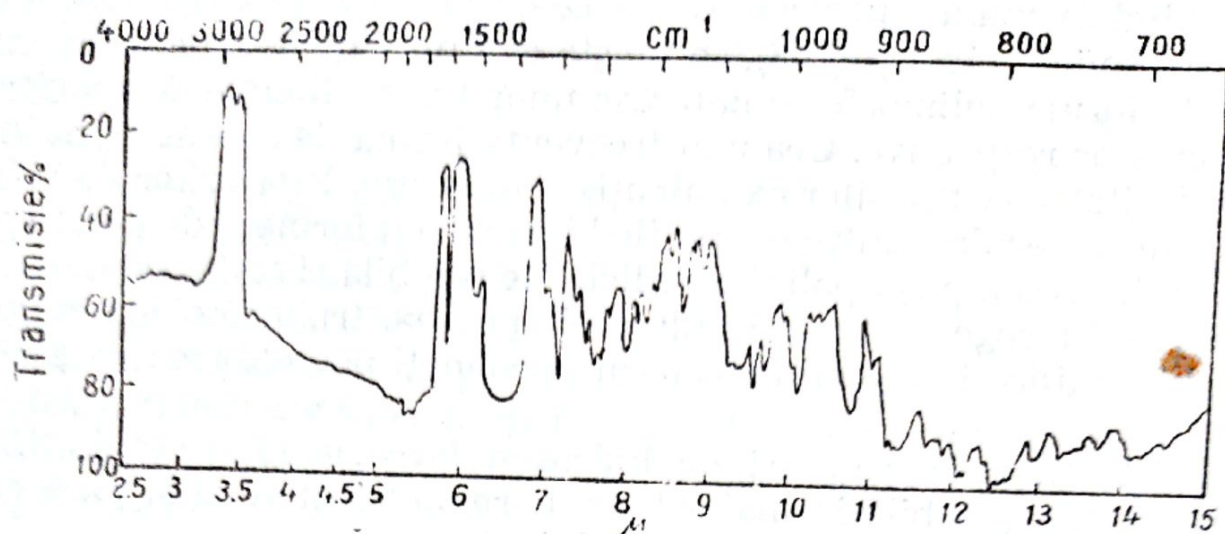


Fig. 36\* — Spironolactona, forma C  
(\*) (după R. J. MESLEY, 107)

Tabela 17

Frecvențe caracteristice în spectrele IR a unor hormoni steroizi medicamentoși

Denumirea comună internățională (DCI)	Forma poli- morfă	Frecvențe în $\text{cm}^{-1}$
Betametasona Betametasona	A	902 i; 887 u
	B	887 i; 900 și 907 u.
Betametason 17-valerianat	A	1733 și 1712 p; 875—915 p
	B	1721 pu; 886 b.l; 899 u
Fludrocortison-acetat	A	3440 și 3350 p.d; 1736s, 1715s, 1650 vs, 1629 vw, 1274 p.i.
	B	3520m, 3380s, 3300sh, 1758s, 1742sh, 1727s, 1647vs; 1238 și 1226 p.d.
	C	3410 l, 1475sh, 1724s, 1653vs
	D	3470 p.u, 1754s, 1721s, 1658vs, 1616 m
Hidrocortizona	A	Nu absoarbe în jur de 760 p.d. la 761
	B	și 752 (Chf)
Prednisolona	A	888 i, 889
	B	903 i, 899 și 894 u
Prednisona	A	Lipsă bandă intensă 750
	B	749 i (Chf)
Progesterona	A	870 i
	B	864 i
Testosterona	A	870 i
	B	864 i
	C	881 i

i=Intens; u=umăr; p=pic; p.u=pic unic; b.l=bandă lată; p.i=pic intens; l=lat.



Ținând seama de spectrele IR ale celor 35 hormoni steroizi, studiați în stare solidă, Mesley (107), socotește că diferențele structurale între diferite forme polimorfe se datoresc unor tipuri diferite de asocieri a moleculelor respective. Cea mai frecventă formă de asociere, întâlnită la majoritatea compușilor examinați, se datorește legăturilor de hidrogen intermoleculare între grupările hidroxil, cu formare de dimeri sau polimeri. La compușii polihidroxilici este posibilă și formarea unor legături de hidrogen intramoleculare. Așa de ex. triamcinolona cu grupări hidroxilice la atomii de carbon învecinați poate forma un penta-ciclu.

Existența unor legături de hidrogen între gruparea hidroxil și carbonil este posibilă la majoritatea hormonilor steroizi și pare probabilă la hidrocozison și derivații lui. De asemenea nu este exclusă formarea unor legături de hidrogen intramoleculare între grupările 17  $\alpha$ -hidroxil și 20-ceto.

Exceptând formarea unor legături de hidrogen cu atomul de oxigen, se pot întâlni legături de hidrogen prin atomul de fluor la hormonii steroizi care conțin fluor. Astfel există unele dovezi privitoare la formarea unor astfel de legături de hidrogen intramoleculare între grupările 11- $\beta$ -hidroxi și 9- $\alpha$ -fluor.

În cazul progesteronei și spironolactonei (formulele III și IX) care nu conțin grupări hidroxil în molecula lor, forma principală de asociere o constituie, probabil, interacțiunea dipolară dintre două grupări carbonil. Astfel de asocieri au fost demonstrate la cetone (ciclopentanona) de către Baker (123) încă din 1956, și observate la formele A ale testosteronei și norethandrolonei (124).

Cu toate asemănările spectrelor IR ale hormonilor steroizi, datorită unor grupări comune (hidroxil și carbonil) și a asocierilor de același tip, totuși spectroscopia IR poate oferi, după Mesley (107) indicații privitoare la structurile unor forme individuale, după cum urmează:

**Acetatul de prednisonă.** Banda datorită grupării 20-ceto de la modificarea polimorfă A (fig. 21) este neobișnuit de joasă, și nu se separă de cea a grupării 11-ceto de la  $1706\text{ cm}^{-1}$ . În mod analog banda  $\text{C}=\text{O}$  a esterului nu apare decât la  $1739\text{ cm}^{-1}$ , ceea ce poate indica o întrerupere a efectului de cuplare normală a celor două grupări carbonilice. Banda de la  $1626\text{ cm}^{-1}$  datorită legăturii duble din poziția 4 este deosebit de intensă, în timp ce cea de la  $1605\text{ cm}^{-1}$  datorită 1-en este puțin semnificativă; aceste fapte s-ar datora unei asocieri intermoleculare

(123) A. W. BAKER — *J. Phys. Chem.*, 60, 1660 (1956).

(124) R. N. JONES, C. SANDORFY — *Chemical Applications of Spectroscopy*, Ed. W. West, vol. 9, p. 294 (1956).



între grupările ceto din pozițiile 3 și 20. În astfel de cazuri se observă și existența unui dublet pronunțat la 1284 și 2176  $\text{cm}^{-1}$ .

**Acetatul de dexametasonă.** Modificația polimorfă A nu formează dimeri asociați prin legături de hidrogen, benzile de la 3590 și 3520  $\text{cm}^{-1}$  datorându-se grupărilor OH libere (fig. 23—25). Banda intensă de la 1631  $\text{cm}^{-1}$  poate indica formarea unei legături de hidrogen între gruparea 11 $\beta$ -hidroxil și gruparea 3-ceto, ca și în hidrocortizon. De altfel prezența benzii de la 1107  $\text{cm}^{-1}$ , absentă la celelalte trei forme polimorfe, susține această posibilitate și indică inexistența unei legături intramoleculare între grupările 11- $\beta$ -OH și 9- $\alpha$ -fluor.

**Hidrocortizona.** La ambele forme polimorfe frecvența benzilor 3-ceto este joasă, se găsește la 1642 respectiv 1645  $\text{cm}^{-1}$  și se observă la majoritatea 4-en-3-cetonelor care conțin o grupare hidroxil în 11  $\beta$  și se datorește probabil unei legături de hidrogen intermoleculare între grupările 11 $\beta$  -hidroxil și 3-ceto (174).

Cu excepția hidrocortizonei care formează un adduct cu cloroformul și a fludrocortizon-acetatului în care prezența atomului de fluor oferă și alte posibilități de formare de legături de hidrogen, la nici unul din compușii care conțin o astfel de asociere de grupări, nu se întâlnește polimorfismul; o astfel de structură este deosebit de stabilă.

**Hidrocortizon acetat.** Banda 3-ceto, situată la numere de unde inferioare hidrocortizonului, este asociată prin legături de hidrogen cu cea a grupării 4-en de la 1631  $\text{cm}^{-1}$ .

**Hidrocortizon hidrogen succinat.** Banda intensă de la 1623  $\text{cm}^{-1}$  indică existența unei legături de hidrogen cu gruparea 3-ceto.

**Hidrocortizon sodiu succinat.** Poziția benzii 3-ceto este normală, și nu apare la acest grup o legătură de hidrogen.

**Cortizon acetat** (p. 77).

**Fludrocortizon acetat.** Banda 3-ceto a formelor polimorfe A, B și C se găsește la o frecvență destul de joasă și nu se rezolvă cu banda 4-en. Forma A a acetatului și a derivatului 20-ceto prezintă de asemenea benzi joase și prin analogie cu forma A a acetatului de prednisonă se poate presupune o asociere între grupările 3 și 20-ceto. Există și o bandă intensă la 1274  $\text{cm}^{-1}$  care prezintă un umăr la 1285  $\text{cm}^{-1}$ . La modificația polimorfă B, benzile grupări acetat și 20-ceto se găsesc la numere de undă superioare, iar cea a grupării 3-ceto la numere de undă inferioare (1647  $\text{cm}^{-1}$ ) și se datorește probabil existenței unei legături cu gruparea 11 $\beta$  -hidroxil ca și în hidrocortizon. Prezența unei benzi de intensitate medie la 1110  $\text{cm}^{-1}$  susține această presupunere și sugerează că gruparea hidroxil din poziția 11  $\beta$  nu este legată de atomul de fluor din 9 $\alpha$ , așa cum, probabil se întâlnește la celelalte forme polimorfe ale acetatului de fludrocortizon.



**Testosterona.** Forma A prezintă o bandă de absorbție care este determinată de grupul 3'-ceto- și care are două maxime, respectiv la 1664 și 1657  $\text{cm}^{-1}$ . Se consideră o asociație dipolară prin intermediul grupărilor carbonil. Cele două benzi care apar la 3530 și 3370  $\text{cm}^{-1}$ , s-ar datora formării unui dimer cu o singură punte între grupările hidroxil din moleculele adiacente.

**Metiltestosterona.** Benzile care apar la 3550 și 3421  $\text{cm}^{-1}$  se atribuie dimerului cu o singură punte și pot fi atribuite grupărilor OH libere, respectiv legate.

**Fluoximetesterona.** Prezența benzii intense la 1626  $\text{cm}^{-1}$  și a unei benzi la 1112  $\text{cm}^{-1}$ , sînt asemănătoare cu legătura dintre grupările hidroxil 11 $\beta$  și 3-ceto ca și în cazul hidrocozizonului.

**Norethandrolona.** În cazul formei A singura absorbție a grupării OH apare la 3550  $\text{cm}^{-1}$ , ceea ce indică absența legăturii de hidrogen, grupul 3-ceto producînd o maximă dublă la 1658 și 1647  $\text{cm}^{-1}$ , comparabilă cu cele două benzi observate de Baker (125), în spectrul R.M.N. al ciclopentanonei lichide. El a atribuit aceste benzi interacțiunii dipolare a grupărilor ceto în moleculele adiacente. În forma aceasta, banda situată la 1152  $\text{cm}^{-1}$  care este asociată cu grupările hidroxil 17 $\beta$  legate, este înlocuită de o bandă intensă la 1096  $\text{cm}^{-1}$ , atribuită grupării OH, liberă.

În forma B absorbția grupării OH, se situează la 3380  $\text{cm}^{-1}$ , fapt care concordă cu asociația polimerică, iar banda situată la 1152  $\text{cm}^{-1}$ , produce doar o absorbție slabă la 1093  $\text{cm}^{-1}$ .

**Ethiniloestradiolul.** Forma A prezintă absorbții la 3610 și 3500  $\text{cm}^{-1}$ , dintre care banda cu frecvență mai mare se atribuie grupării OH libere, în afara unei benzi mai late situată aproape de 3350  $\text{cm}^{-1}$ . Din aceste observații se poate spune despre gruparea etinil, că este probabil ca benzile de frecvență mai mare să fie asociate cu gruparea OH fenolică.

Forma B prezintă doar o singură bandă lată centrată la 3390  $\text{cm}^{-1}$ , iar benzile mai puțin intense situate la 1689 și 1623  $\text{cm}^{-1}$ , se datorează probabil grupării ceto și dublelor legături conjugate, benzi observate și în cazul unei forme a oestradiolului (126).

În ceea ce privește viteza de dizolvare a solvaților și deci absorbția lor în organism, ea este diferită.

Hamlin și col. (127) au urmărit viteza de dizolvare *in vitro* a formelor polimorfe I și II ale metilprednisolonei sub formă de tablete cu

(125) A. W. BAKER — *J. Phys. Chem.*, 60, 1660 (1956).

(126) E. SMAKULA, A. GORI and H. WOTIZ — *Spectrochim. Acta*, 9, 346 (1957).

(127) W. E. HAMLIN, E. NELSON, B. E. BALLARD, J. G. WAGNER — *J. Pharm. Sci.*, 51, 432 (1962).



suprafață constantă, prin patru metode diferite, comparînd-o cu viteza de dizolvare *in vivo*, prin implantarea tabletelor la șobolani, după metoda lui Ballard și Nelson (48).

Din datele experimentale obținute autorii citați (127, 48) au constatat că viteza de dizolvare *in vivo* a formei II a fost de 1,2 ori mai mare decît cea a formei I, formă mai stabilă termodinamic la temperatura camerei.

*In vitro* viteza de dizolvare a formei II comparativ cu forma I depinde de viteza de agitare a soluției. La o agitare foarte slabă forma II se dizolvă cu o viteză de 1,53 ori mai mare decît forma I, la o agitare mai intensă (6 rotații pe minut), dizolvarea formei II a fost de 1,3 ori mai mare decît a formei I; aceste diferențe au dispărut la o agitare mai intensă (12 rotații pe minut).

Utilizînd metoda implantării tabletelor, Ballard și Biles (128) au arătat că absorbția solvaților în organism este diferită.

Așa de exemplu în cazul terțiar-butil-acetatului de prednisolonă, solvatul care conține o moleculă de etanol este de 4—5 ori mai ușor absorbit comparativ cu forma polimorfă anhidră sau cu hemisolvatul care conține 1/2 moleculă de acetonă.

În mod analog în cazul terț-butil-acetatului de hidrocortizon, absorbția solvaților este superioară formei anhidre. Diferențe sensibile se observă chiar la formele polimorfe ale aceluiași solvat; așa de exemplu solvatul etanolic există sub două forme cristaline, dintre care una se resoarbe de 4 ori mai repede decît celelalte prin implantare.

Influența formelor polimorfe asupra vitezei de absorbție a terț-butilacetatului de hidrocortizonă și de prednisolonă, după implantare la șoareci, după Ballard și Biles (128) se poate urmări în tabela 18.

Tabela 18

**Absorbția polimorfilor prednisolonei și hidrocortizonei TBA**

Formă cristalină	Viteză de absorbție pe unitatea de suprafață mg/cm <sup>2</sup> /oră	Formă cristalină	Viteză de absorbție pe unitatea de suprafață mg/cm <sup>2</sup> /oră
<b>Prednisolonă TBA</b>		<b>Hidrocortizon TBA</b>	
Forma I (anhidră)	$1,84 \times 10^{-3}$	Forma I (solvatul monoetanolic)	$1,83 \times 10^{-3}$
Forma II (solvatul monoetanolic)	$8,70 \times 10^{-3}$	Forma II (solvatul monoetanolic)	$7,32 \times 10^{-3}$
Forma III (solvatul hemiacetonc)	$2,20 \times 10^{-3}$	Forma III (solvatul hemicloroformic)	$7,40 \times 10^{-3}$
		Forma IV (forma anhidră)	$4,74 \times 10^{-3}$

(128) B. E. BALLARD, J. A. BILES — *Steroids*, 4, 273 (1964).



J. Haleblan și W. Mc Crone (3, 129), studiind proprietățile fizice și activitatea biologică a fluoprednisolonei descriu o formă amorfă și șase forme cristaline, dintre care trei solvați (doi clartrați cu câte o moleculă de apă și un dizolvat de terțiar-butilamină) și trei trimorfi

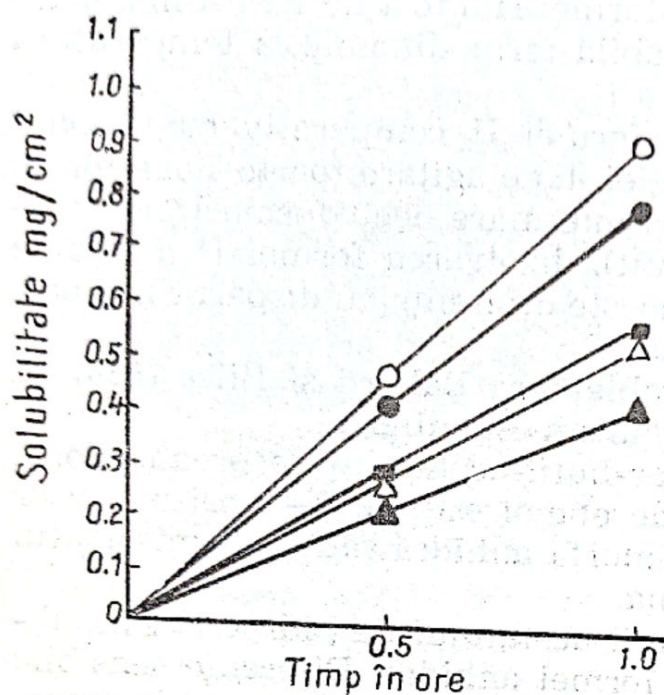


Fig. 37 — Solubilitatea în apă a fluoprednisolonei la 25°C și 6 g p.m.i.o = forma I, ● = forma III, ■ = forma II, △, α — monohidrat (după Haleblan și col., 3).

anhidri, care prezintă viteze de dizolvare și resorbție diferite. Așa, de exemplu, din determinarea vitezei de solubilitate *in vitro*, efectuată de autori, folosind un aparat Wruble, la 23° cu 6 rotații pe minut, au constatat că între forma anhidră I, cu cea mai mare solubilitate și forma α-monohidratată cu cea mai redusă, raportul vitezei de dizolvare a acestor forme a fost de 2,24. Forma anhidră III are o solubilitate superioară formei anhidre II (fig. 37) și tabela 19.

Viteza de dizolvare *in vivo* și *in vitro* a fluprednisolonei a fost corelată cu răspunsul ei farmacologic — atrofia cor-

texului suprarenal — la șobolani. Din datele obținute și redată în tabela 20 se constată că între formele extreme, forma polimorfă I, cu cea mai mare solubilitate și activitate biologică și forma de α-monohidrat, forma etalon, cea mai stabilă și mai puțin activă, solubilitatea poate varia de 1,6 ori, iar activitatea de 1,46 ori.

Tabela 19

Viteza de dizolvare in vivo a formelor polimorfe ale fluprednisolonei		
Formă cristalină	Viteză de dizolvare, <i>in vivo</i> , mg/cm²/oră	Raport față de α-monohidrat
I	0,237	1,61
III	0,209	1,42
II	0,186	1,26
β - monohidrat	0,162	1,10
α - monohidrat	0,147	1,00

(129) J. HALEBLIAN, R. T. KODA, J. A. BILES — J. Pharm. Sci., 60, 1485 (1971).



Tabela 20

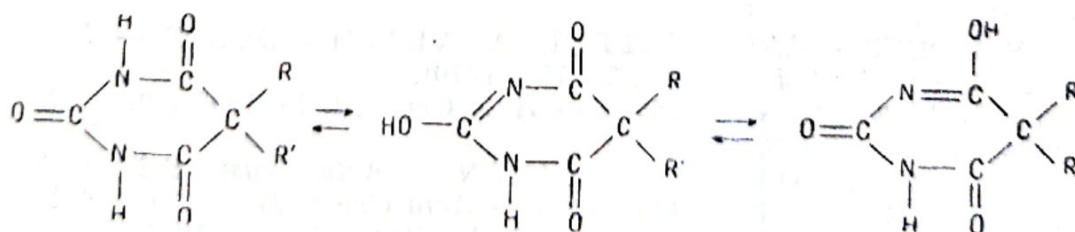
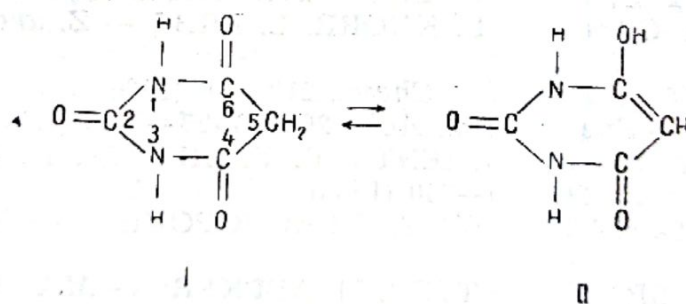
Viteza de dizolvare in vitro și in vivo a formelor polimorfe ale fluprednisolonei și atrofia cortexului suprarenal

Forma cristalină	Viteză dizolvare in vitro, la 23°C, cu 6 r.p.m. mg/cm <sup>2</sup> /oră	Raport*	Viteză dizolvare in vivo mg/cm <sup>2</sup> /oră	Raport*	Atrofia cortexului suprarenal	
					g glandă atrofiată / g greutate șobolan	oră / ×10 <sup>-7</sup> Raport
Forma I	0,917	2,24	0,237	1,61	8,05	1,46
Forma III	0,804	1,96	0,209	1,42	7,09	1,28
Forma II	0,571	1,39	0,186	1,26	6,57	1,19
β-mo-nohidrat	0,527	1,29	0,162	1,10	6,11	1,11
α-mo-nohidrat	0,410	1,00	0,147	1,00	5,52	1,00

\* Comparativ cu α — monohidratul.

## DERIVAȚII BARBITURICI

Nucleul de bază al derivaților barbiturici îl constituie acidul barbituric în care cei doi atomi de hidrogen de la atomul de carbon din poziția 5 a nucleului sînt înlocuiți cu radicali alchilici sau arilici; ei prezintă tautomeria ceto-enolică (I, II).



Introduși în terapeutică încă din 1903 (barbitalul = veronalul), aceste substanțe au o acțiune hipnotică, sedativă și anticonvulsivantă. Tiobarbituricele în care atomul de oxigen de la atomul de carbon 2 este înlocuit cu un atom de sulf au o acțiune anestezică.



Polimorfismul este frecvent întâlnit în clasa acizilor barbiturici și derivaților lor. A fost studiat detaliat de către Huang (130), Jerslev (131, 145, 146), Manning și colab. (132), Cleverley (133), Cleverley și Williams (134), Paulig și col. (135), Goenechea (136), Mesley (137), Mesley și Clementis (138), Kuhnert-Brandstätter și col. (139, 140, 141), folosind metode diferite ca difracția razelor X, spectroscopia IR, microscopia termică.

Structura cristalină a unor derivați barbiturici medicamentoși a fost determinată de către Craven și col. (142, 143, 144).

Incidența polimorfismului în clasa derivaților barbiturici poate fi urmărită în tabela 21.

Metodele de preparare ale modificaliilor polimorfe ale barbituricelor, descrise detaliat de diferiți autori ca Huang (130), Cleverley și col. (134), Mesley, Clements și col. (138), Kuhnert-Brandstätter și col. (139, 140, 141) etc., includ cristalizarea din soluții, topituri la diferite temperaturi, sublimare pe suprafețe la temperaturi diferite sau sublimare în vid (146). După Köfler (147, 148), modificaliile metastabile se formează la distanțe mai mari ale suprafeței de sublimare și după un timp relativ scurt de sublimare, în timp ce modificaliile polimorfe mai stabile cristalizează la distanțe mai mici ale suprafeței de sublimare.

- (130) T. Y. HUANG — *Acta Pharm. Int.*, 2, 43, 95, 173, 289, 317, 361 (1951).  
 (131) E. J. HANSEN, B. JERSLEV — *Dansk. Tidsskr. Form.*, 27, 261 (1953); 28, 220 (1954).  
 (132) J. J. MANNING, K. P. O'BRIEN — *Bull. Narcot.*, 10 (1), 25 (1958).  
 (133) B. CLEVERLEY — *Analyst*, 85, 582 (1960).  
 (134) B. CLEVERLEY, P. P. WILLIAMS — *Tetrahedron*, 7, 277 (1959).  
 (135) C. PAULIG, H. GANSAN, P. KNORR, L. ERBE — *Z. analyt. Chem.*, 193, 28 (1963).  
 (136) S. GOENCHEA — *Z. analyt. Chem.*, 218, 416 (1966).  
 (137) R. J. MESLEY — *Spectrochim. Acta*, 26 A, 1427—1448 (1970).  
 (138) R. J. MESLEY, R. L. CLEMENTS, B. FLAHERTY, K. GOODHEAD — *J. Pharm. Pharmac.*, 20, 329—340 (1968).  
 (139) KUHNERT-BRANDSTÄTTER, A. VLACHOPOULOS — *Mikrochim. Acta*, 2, 14 (1967).  
 (140) M. KUHNERT-BRANDSTÄTTER, M. AEPKERS — *Mikrochim. Acta*, 1041, 1055 (1962).  
 (141) M. KUHNERT-BRANDSTÄTTER, A. VLACHOPOULOS — *Mikrochim. Acta*, 201 (1967); *Sci. Pharm.*, 38, 154 (1970).  
 (142) B. M. CRAVEN, E. A. VIZZINI — *Acta Cryst.*, B 25, 1993 (1969); B 27, 1917 (1971); B 25, 1978 (1969).  
 (143) B. M. GATHEHAUSE, B. M. CRAVEN — *Acta Cryst.*, B 27, 1337 (1971).  
 (144) G. L. GARTLAND, B. M. CRAVEN — *Acta Cryst.*, B 27, 1209 (1971).  
 (145) R. HEIZ, B. JERSLEV — *Dansk. Tidsskr. Form.*, 28, 11 (1954).  
 (146) B. JERSLEV, E. J. RAVN-JONSEN — *Dansk. Tidsskr. Form.*, 34, 153 (1960).  
 (147) A. KÖFLER, R. FISCHER — *Arch. Pharm.*, 273, 483 (1935).  
 (148) L. KÖFLER, A. KÖFLER, *Thermomikromethoden für Bestimmung organischer Stoffe und Stoffgemische*, Verlag Chemie, Weinheim (1954).



# Polimorfismul derivaților barbiturici medicamentoși

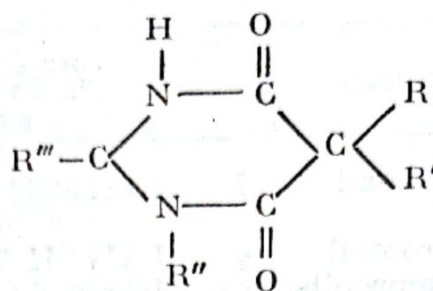


Tabela 21

Denumire	Substituenți		Forme polimorfe în stare solidă p.t., °C	Bibliografie
Allobarbitol (Dial)	5,5-dialil	2	I 174; II ~ 122	139
Alphenal	5-alil-5-fenil	6	I 159; II 133; III 130; IV 129; V 128; VI 126	140
Amobarbitol (amital)	5-etil-5-isoamil	2	I 156; II 151	134, 137
Aprobarbitol (Numal)	5-alil-5-isopropil	4	I 154-156*; II 160-162*	140*, 142
Barbitol (Veronal)	5,5-dietil	6	I 142; II 139; III 133; IV 130	140
Bromaprobarbitol (Noctal)	5-isopropil-5- β-bromalil	5	I 190; II 183; III 181; (183, IV 179; V 176*; VI 159* (181)*)	130*, 138, 140, 137, 153, 150, 141, 142
Butobarbitol (Saneril)	5-etil-5-butil	3	I 183, 5; II 180; III 179; IV ~ 127; V ~ 123	139, 140
Buthalital (Baytinal)	5-alil-5-(2-metil- propil) 2-tio		I 127; II III	133
Cyclobarbitol (Phanodorm)	5-alil-5-(2-ciclo- hexonil)	2	I 148; II 117	140
Cyclopal	5-alil-5-(2-ciclo- pentenil)	4	I 173; II 161	140
Delvinal	5-etil-5-(1-metil- 1-butenil)	3	I 140; II 126; III 124; IV 115	140
Di-n-propil barbituric acid	5,5-propil	6	I 165; II 129; III 106	139, 140
Dormin	5-etil-5-alil	6	I 148; II 146; III 126; IV 120; V 105; VI 105; VII 85	
Dormovit	5-isopropil-5- furfuril	2	I 160; II 147; III 137; IV 129; V 117; VI 108	140
Eldoral	5-etil-5-piperidin	3	I 172; II 146	140
Heptabarbitol (Medomin)	5-etil-5-(1-ciclo- heptenil)	8	I 217; II 210; III 204	140
Hexobarbitol	5-metil-5-(1-ciclo- hexenil) 1-metil	2	I 174; II 150; III 145; IV 143; V 141; VI 137; VII 127; VIII 100 I 146; II	140



(continuare)

Denumire	Substituenți		Forme polimorfe în stare solidă p.t., °C	Bibliografie
Hexethal (Heberal)	5-etil-5-n-hexil	2	I 124,5; II	140
Kalypnon	5-etil-5-crotonil	2	I 117; II 90	140
Narcominal	5-alil-5-isopropil- 1-metil	2	I 58-61	140
Nealbarbital	5-alil-5-neopentil	2	I ; II	137
Pentobarbital (Neambutal)	5-etil-5-(1-metil- butil)	3	I 129; II 114; III 108; IV	134, 137
Pernocton	5-(1-metilpropil)- 5-β-bromalil	3	I 131; II 128; III 104	140
Phenobarbital (Luminal)	5-fenil-5-etil	11	I 176; II 174; III 167; IV 163; V 160; VI 157; VII 153; VIII 141; IX 133; X 126; XI 112	137, 138, 140, 130, 134, 156
Rectidon	5(1-metilbutil)5- bromalil	2	I 155-164	140
Rutonal	5-metil-5-fenil	2	I 226; II 200	140
Sandoptal	5-alil-5-isobutil	2	I 139; II	140
Thialbarbital (Kemital)	5-alil-5(1-ciclo- hex-1'enil) 2-tio	3	I 145; II 125; III	137
Thiamilal (Surital)	5-alil-5(1-metil- butil) 2-tio	2	I 137 ; II	140
Thiopentobarbital (Pentotal)	5-etil-5(1-metil- butil) 3-tio	2	I 160 ; II	137
Vinilbarbital	5-(1-metilbutil)- 5-vinil	2	I } II } 82-90	141

\* B. M. Craven, E. A. Vizzini, Acta Cryst., B 25, 1993 (1969)

Studiind polimorfismul a 16 derivați 5,5-disubstituiți ai acidului barbituric și corelând datele spectrale IR cu structura și acțiunea lor asupra s.n.c., Mesley (137) descrie în felul următor obținerea formelor polimorfe ale derivaților barbiturici cercetați :

#### *Amobarbital*

- I. Încălzirea modificăției polimorfe II la 150°C.
- II. Recristalizare din alcool 25%.

#### *Barbital*

- I. Cristalizare din topitură.
- II. Evaporarea soluției cloroformice la temperatura camerei.
- III. Cristalizare prin topire între plăci de sticlă.
- IV. Evaporare din soluție apoasă de acetonă la temperatura camerei.



*Butobarbital*

I. Evaporare din soluție cloroformică pe baia de apă.

II. Cristalizare din topitură suprarăcită.

Spectrele lor IR sînt greu de deosebit; Cleverley și Williams (134) au indicat alte două forme polimorfe.

*Nealbarbital*

I. Evaporare pe baie de apă din soluție acetonică.

II. Recristalizare din alcool 25%.

*Pentobarbital*

I. Încălzirea celorlalte modifiații la 120°C.

II. Evaporare din soluție de  $\text{CCl}_4$  la temperatura camerei.

III. Cristalizare din topitură.

IV. Nu s-a putut obține în stare pură; este prezent în amestecul obținut prin evaporarea unei soluții cloroformice la temperatura camerei.

Spectrele formelor I—III sînt greu de deosebit.

*Phenobarbital*

I. Încălzirea formei II peste 150°C.

II. Constituie produsul comercial obișnuit; încălzirea formei III la 140° timp de o oră.

III. Încălzirea formei XIII la 100°C, timp de 20 minute.

IV, V și VI. Se obțin în anumite cazuri prin cristalizare din topitură în jur de 100°.

XII. Din forma XIII menținută o săptămînă în exsicator cu  $\text{H}_2\text{SO}_4$  conc. sau  $\text{P}_2\text{O}_5$ .

XIII. Precipitare prin acidulare din soluție alcalină.

*Thialbarbital*

I. Încălzirea celorlalte modifiații peste 120°C.

II. Încălzirea modifiației polimorfe III la 100°C.

III. Precipitare prin acidulare din soluție alcalină.

*Thiopentobarbital*

I. Încălzirea modifiației polimorfe II peste 80°C.

II. Evaporare din soluție de  $\text{CCl}_4$  la temperatura camerei.

*Amobarbitalul.* Cleverley și Williams (134) au descris două forme polimorfe ale *amobarbitalului*, notate cu I și II. Prin recristalizare din alcool 25% în volume, conform indicațiilor farmacopeii britanice, se obține forma II.

Craven și col. (142) au determinat structura lor cristalină. Forma I cu p.t. 154—156°, formează cristale monoclinice cu  $a = 21,48$ ;



$b = 11,59$ ;  $c = 10,37$  Å;  $\beta = 97^\circ,4$ , grup spațial  $C_{2/c}$ ,  $d = 1,167$  g/cm<sup>3</sup>. Forma II are p.t.  $160-162^\circ$ , este monoclinică cu  $a = 10,281$ ;  $b = 22,601$ ;  $c = 11,679$  Å;  $\beta = 109^\circ,6$ , grup spațial  $P 2_1/c$  și  $d = 1,185$  g/cm<sup>3</sup>. Ambele forme conțin câte 8 molecule în fiecare celulă elementară.

Barbitalul prezintă, după Huang (130), 4 modificatii polimorfe: modificatia I (p.t.  $190^\circ$ ) formează cristale trigonale stabile; II (p.t.  $183^\circ$ ) cristale monoclinice, metastabile, III (p.t.  $181^\circ$ ) și IV (p.t.  $179^\circ$ ) cristale monoclinice, nestabile.

Modificatia polimorfă III a fost obținută de Huang prin răcire lentă sub  $170^\circ$  dintr-o topitură subrăcită cu îndepărtarea capacului de acoperire la începutul solidificării. Între modificatia IV și III există un echilibru la aproximativ  $135^\circ$  confirmat și de către Köfler (149) în cadrul studiului sistemului binar barbital-metilacetanilidă. La aproximativ  $135^\circ\text{C}$  forma I este mult mai stabilă, după care urmează, în ordine descrescătoare a p.t. formele II, III și IV; sub  $135^\circ\text{C}$ , această ordine este I, II, III și IV; modificatia III se transformă la aproximativ  $95^\circ$  în modificatia II, iar modificatia II în I la  $135^\circ\text{C}$ .

Modificatia polimorfă III a barbitalului, separată dintr-o soluție alcoolică sau din topitură, sub formă de ace monoclinice cu p.t.  $181^\circ$  este descrisă de către Köfler în 1948 și de către Nogami și col. (153) în 1969 în cadrul studiului întreprins privitor la solubilitatea în apă a modificatiilor polimorfe ale barbitalului.

Büchi și Perlia (150) menționează tot 4 modificatii ale barbitalului, caracterizate de Köfler, Huang și Jerslev pe baza aspectului morfologic al cristalelor, p.t. și a difracției razelor X.

Cleverley și Williams (133, 134) au determinat spectrele de difracție a razelor X și spectrele IR ale modificatiilor I, II și IV; spectrul IR al formei IV ar fi identic cu cel al formei II (134) în timp ce după Mesley (137) el este diferit.

Mesley și col. (138) au descris o a cincea modificare polimorfă a barbitalului, prezentă în cristalele mixte ale ciclobarbitalului.

Kuhnert-Brandstätter și Aepkers (140) au indicat existența a 6 modificatii polimorfe ale barbitalului pe baza analizei termice a sistemelor binare ale barbituricelor; ele au p.t.: I  $190^\circ\text{C}$ ; II  $183,5^\circ$ ; III  $183^\circ$ ; IV  $181^\circ$ ; V  $176^\circ$ ; VI  $159^\circ\text{C}$ . Preparatul comercial este format de obicei din modificatia III care se transformă prin încălzire în modificatia I. La răcirea bruscă a topiturii se formează modificatia IV sub formă de sferoliți mari, cu fisuri diagonale caracteristice. Aceasta prin încălzire în

(149) A. KÖFLER — *Mikrochem. Acta*, 33, 4 (1948).

(150) J. BÜCHI, PERLIA — *Pharm. Acta Helv.*, 29, 265 (1954).



jur de  $100^{\circ}$  se transformă în modificatia III, iar la o temperatură superioară se transformă în forma stabilă I. Formele V și VI nu s-au putut izola sub formă de cristale individuale ci numai din amestecuri cu Thiothyr II (acid 5,5-dietil-2-tiobarbituric) pentru forma V și Thiothyr I și Inactin I (acid 5-etil-5-secbutil-2-tiobarbituric) pentru modificatia polimorfă VI, cu care sînt izomorfi. Punctele de topire ale modificatiilor V și VI s-au determinat indirect prin prelungirea curbelor de topire a diagramelor barbital-thiothyr și barbital-inactin (141).

Un studiu detaliat privind posibilitatea identificării modificatiilor polimorfe ale barbitalului cu ajutorul spectrelor IR și a spectrelor de raze X, se întilnește în două teze de doctorat recente (1971) de la Universitatea Frederick Alexander din Erlangen-Nürnberg (151, 152). Autorii citați (151, 152) consideră că regiunile spectrale  $3300-3000\text{ cm}^{-1}$ ,  $1850-1650$  datorită vibrațiilor de valență  $\nu\text{N}-\text{H}$ , respectiv  $\nu\text{C}=\text{O}$  și benzile de la  $840$  și  $865\text{ cm}^{-1}$  dependente de modificatii, reprezintă criteriile cele mai sigure de identificare a modificatiilor I și II, respectiv a gradelor lor de puritate. Rezultate analoage au fost obținute de Rudolph (1971) utilizînd röntgen-microanaliza pentru identificarea barbitalului.

Structura cristalină a formelor polimorfe I și II ale barbitalului a fost determinată de către Craven și col. (153), iar cea a polimorfului IV, care formează cristale monoclinice, cu p.t.  $176^{\circ}$  și  $a=12,585$ ;  $b=22,083$ ;  $c=6,788\text{ Å}$ ;  $\beta=90^{\circ},55$ , grup spațial  $P_{21}$ , de către Craven și Vizzini (142). Lungimea legăturilor, mărimea unghiurilor și conformația moleculară a formelor polimorfe I, II și IV ale barbitalului sînt similare (142), structurile lor cristaline diferă însă.

#### *Butobarbitalul*

Cleverley și Williams au descris trei forme polimorfe ale *butobarbitalului* și au indicat pe baza difracției cu raze X și a spectroscopiei IR — posibilitatea existenței unei a IV-a forme polimorfe. Forma I, examinată în film de Nujol, dă, după mojarare cu KBr, un spectru IR diferit (133) (fig. 41).

În cazul nealbarbitalului una din cele două forme polimorfe tinde să păstreze solventul rezidual la recuperare din soluția cloroformică.

- (151) J. DOBAOSCHKE (teză de doctorat). Univ. Erlangen, Nürnberg (1971). „Die infrarotspektroskopische identifizierung von Barbituraten am Beispiel der 5,5-Diätylbarbitursäure (Veronal).  
(152) F. RUDOLPH „Die identifizierung von Barbituraten mit Röntgeninterferenzspektren, am Beispiel der 5,5-Diäthylbarbitursäure (Veronal) dargestellt.  
(153) B. M. CRAVEN, E. A. VIZZINI, M. M. RODRIGUES — *Acta Cryst.*, B 25, 1978 (1969).



### *Pentobarbitalul*

Dintre cele 4 forme polimorfe ale pentobarbitalului (134) formele I—II par a avea spectre IR identice și foarte apropiate de spectrele de difracție cu raze X.

După Jerslev (146) forma II nu prezintă un spectru caracteristic pentru pentobarbitalul pur, ci unor cristale mixte obținute dintr-o topitură care conține aproximativ 15% acid 5-etil-5-(1-etil-propil) izomer barbituric, în timp ce pentobarbitalul pur s-a obținut cristalizat în forma I.

După Mesley (137) spectrele IR ale formelor I—III sînt similare: formele II și III nu se pot deosebi între ele prin spectrele lor în IR, în timp ce forma I prezintă mici diferențe. Prin recristalizare din etanol 25% în volume, se obține forma I, uneori chiar și forma II a cărei prezență nu aduce modificări semnificative spectrului IR.

### *Phenobarbitalul*

Formele polimorfe ale fenobarbitalului, deși au fost cercetate prin metode diferite de mulți autori, nu s-a putut preciza cu exactitate numărul formelor existente.

Astfel după Brandstätter-Kuhnert (140), fenobarbitalul prezintă 11 modificatii polimorfe, unele din ele întîlnite numai în cristale mixte cu alte barbiturice, iar după Mesley și col. (138) numai 10.

Huang (130) utilizînd microsublimarea a preparat 4 forme polimorfe ale fenobarbitalului pe care le-a notat cu I—IV, caracterizate cu ajutorul microscopiei la temperatură înaltă și a spectrelor de difracție cu raze X. El a descris și o formă IV a, obținută prin cristalizare dintr-o topitură (130) și o formă IV b, întîlnită numai în prezența altor barbiturice.

Cleverley și Williams (134) au izolat din soluții formele I și II ale lui Huang și o nouă formă notată cu V; formele polimorfe I și II au spectre IR identice, în timp ce forma V se deosebește de celelalte prin prezența unor benzi de absorbție atribuite grupării OH, ceea ce sugerează existența unei forme enolice față de forma ceto normală.

Brandstätter-Kuhnert și Aepkers (140) utilizînd microscopia la temperaturi înalte a confirmat existența a 11 modificatii polimorfe ale fenobarbitalului, dintre care 6 sînt stabile numai în prezența formelor stabile I, II, III, care corespund formelor Huang.

Mesley, Clements și col. (138) au preparat 8 forme polimorfe cristaline ale fenobarbitalului, relativ stabile, pe care le-a studiat și caracterizat cu ajutorul spectrometriei IR, a difracției de raze X și a calorimetriei diferențiale (DSC). Alte două forme au fost puse în evidență în prezența altor barbiturice.



După Chopra și Tawashi (154, 155) diferitele modificății polimorfe ale fenobarbitalului pot fi grupate în două tipuri predominante: *tipul A*, anhidru, monotrop și stabil și *tipul B*, monohidratat, enantiotrop și metastabil.

Folosind simultan DTA—TGA, autorii au studiat transformarea fenobarbitalului monohidrat, care la încălzire trece, în urma unei tranziții endoterme, în polimorful I.

În tabela 22 sînt trecute formele polimorfe cunoscute ale fenobarbitalului.

Formele polimorfe ale fenobarbitalului

Tabela 22

Forma polimorfă	p.t. °C (a)	°Abs. (b)	Observații
I	176	448	
II	174	446	
III	167	440	
IV	163	435	Forma IV a a lui Huang amestecată probabil cu forma XII.
V	160		Probabil forma IV b a lui Huang.
VI	157		Forma IV a a lui Huang.
VII	153		Formă neîntilnită de Mesley și col. (137).
VIII	141		Idem
IX	133		Întilnită numai în amestec de barbiturice.
X	126		Idem
XI	112		Neîntilnită de Mesley și col. (137).
XII	—		Formă nouă nedescrisă anterior.
XIII	—		Forma V a lui Cleverley și Williams.

(a) p.t. după Kuhnert-Brandstätter și Aepkers.

(b) p.t. de tranziție observat cu ajutorul unui calorimetru diferențial înregistrator.

Forma polimorfă I a fost obținută prin încălzirea la temperaturi superioare la 150°C a celorlalte forme.

(154) S. K. CHOPRA, TAWASHI R. — *Pharm. Ind.*, 31, 849 (1969); *Boll. Chim. Farm.*, 112, 83 (1973).

(155) R. TAWASHI, S. K. CHOPRA — *Canad. J. Pharm. Sci.*, 5, 87 (1970).



Forma II, cea mai stabilă la temperatura camerei, se obține prin încălzirea tuturor formelor, exceptând forma I, la 130—140°. Spectrele IR ale formelor I și II sînt foarte asemănătoare, dar se deosebesc prin absorbțiile lor în jur de  $1300\text{ cm}^{-1}$  (fig. 45).

Forma polimorfă III, obținută prin încălzirea celorlalte forme la 100—120°, se transformă prin încălzire peste 120° sau prin păstrare îndelungată, la temperatura ordinară, în forma II.

Brandstätter-Kuhnert și Aepkers (156) au arătat că între 100—140° se pot obține dintr-o topitură supraîncălzită formele II, IV și VI. Punctul de topire al formei IV (163°) este concordant cu cel determinat de Huang pentru forma IV a, obținută prin cristalizare între două lamele de sticlă. Forma polimorfă VI a lui Brandstätter-Kuhnert are același p.t. = 157°C cu forma polimorfă IV a lui Huang și se pare că sînt identice.

Cristalizarea din topituri menținute la temperaturi de aproximativ 100°C, ori între două lamele, sau pe placă de sticlă, a dus la obținerea de diferite forme polimorfe: II, III, IV, V și VI.

Forma polimorfă X este izomorfă cu alte barbiturice, inclusiv amobarbitalul și pentobarbitalul I.

În ceea ce privește formele XII și XIII, ultima, obținută sub formă de precipitat prin adăugare de acid clorhidric la o soluție alcoolică de fenobarbital, sau prin mojararea formei II în apă, este forma polimorfă cea mai puțin stabilă și corespunde cu forma V a lui Cleverley-Williams. Se pare că ar fi o formă hidratată; prin păstrare într-un exsicator de vid peste acid sulfuric concentrat sau  $\text{P}_2\text{O}_5$ , timp de o săptămînă, se transformă în forma XII, care pare a fi tot o formă enolică, care prezintă un spectru de difracție cu raze X asemănător cu cel al formei XIII. Este foarte puțin stabilă la încălzire.

Fenobarbitalul comercial cristalizat din soluție hidroalcoolică (138) reprezintă forma polimorfă II, cu p.t. 174—177°C.

Din datele analizei termice diferențiale (fig. 38) efectuate de autori (138) asupra formelor polimorfe I, II, III, IV, V, VI, XII și XIII, rezultă că toate formele polimorfe absorb aproximativ aceeași cantitate de energie la topire, tranziția finală corespunzînd topirii formei I la 448° (Abs). Formele I și II prezintă puncte endoterme ascuțite la 448° Abs. La toate celelalte modificări polimorfe se observă 1—2 puncte endoterme mici la 440 și 446° Abs, care corespund topirii formelor III și II.

Formele enolice XII și XIII prezintă în plus cîte un punct endoterm mai larg în regiunea 330—350° Abs., în timp ce la formele IV, V

(156) M. BRANDSTÄTTER-KUHNER, M. AEPKERS — *Mikroskopie*, 16, 189 (1961).



și VI, preparate prin cristalizare din topitură, se observă câte un pic mic dar larg, exoterm, în regiunea 390—400° Abs.; el se datorește, probabil, cristalizării lichidului rezidual inclus în cristale.

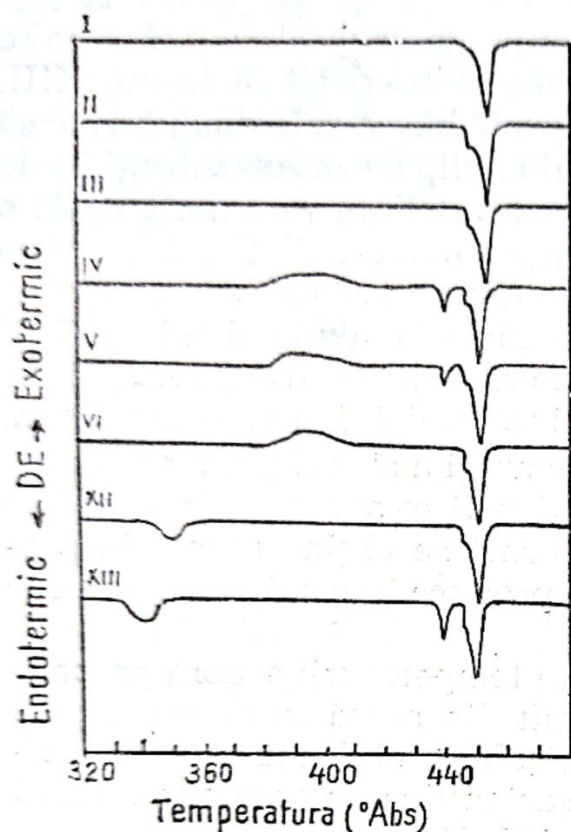


Fig. 38 — DT a 8 forme polimorfe ale fenobarbitalului (procedeul A) (după R. J. MESLEY și col., 138).

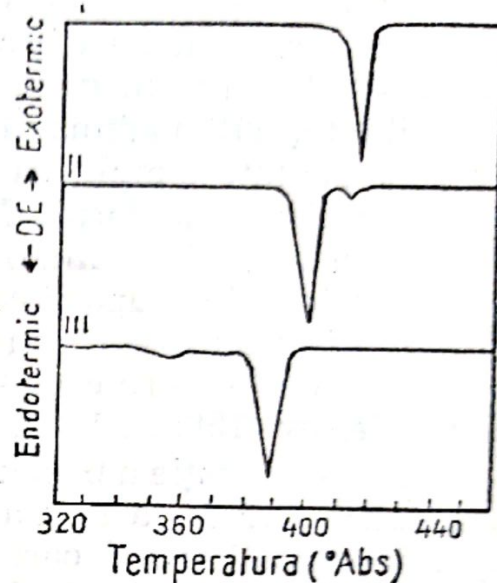


Fig. 39 — DT a 3 forme polimorfe ale tiobarbitalului (procedeul A) (după R. J. MESLEY și col., 138).

În ceea ce privește comportarea la încălzire a tiobarbitalului, termograma diferențială a formelor polimorfe I, II și III (fig. 39) indică că punctele lor de topire se găsesc la 378°, respectiv 393° și 407° Abs. Modificația polimorfă III prezintă în plus un pic endoterm larg, care începe la aproximativ 345° Abs. Ținând seama de structura enolică a acestei modificații polimorfe se poate admite existența unei analogii cu picurile observate în această regiune la formele polimorfe XII și XIII, cu structură enolică, a fenobarbitalului.

Dintre numeroasele forme cristaline polimorfe ale fenobarbitalului, formele XII și XIII se diferențiază atât prin spectrele IR, ATG cât și prin modul lor de preparare. Astfel spectrele lor IR (fig. 47, 48), sînt caracterizate prin prezența benzilor de absorbție în jur de 3500  $\text{cm}^{-1}$ , datorite grupărilor OH și absența unei benzi intense în jur de 840  $\text{cm}^{-1}$  atribuită de Cleverley și Williams (134) vibrațiilor de deformare, din plan a grupării N-H. Aceste caracteristici se întîlnesc și la formele III și la tiobarbital și se datoresc, probabil, enolizării.



Forma XII a fenobarbitalului se deosebește de forma XIII și de tio-barbital forma III, prin absența picului de la  $1620\text{ cm}^{-1}$ , care este atribuit de autori (134) unei grupări  $\text{C}=\text{N}$  conjugate cu structură enolizată. Sub această formă vibrațiile de valență ale grupării  $\text{OH}$  sînt relativ mai slabe decît vibrațiile de valență ale grupării  $\text{N}-\text{H}$ , ceea ce indică existența unui caracter enolic mai redus decît la forma XIII. Autorii citați (134) admit că este puțin probabil ca cele două forme să fie reprezentate simplu ca mono sau dienoli, deoarece vibrațiile de valență  $\nu\text{C}=\text{O}$  la forma XIII, pare să reprezinte mai mult decît o singură grupare carbonil. Totuși prezența unor cantități mici, nestoechiometrice, ale grupării ceto într-o structură predominant enolică și invers, a fost sugerată încă din 1957 de către Smakula și col. (157) și pentru anumite forme cristaline polimorfe ale oestradiolului și de către Mesley (158) în 1966, pentru ethiloestradiolul și spironolactona.

O altă explicație a benzii de la  $1620\text{ cm}^{-1}$  și a absorbției mai intense a grupării  $\text{OH}$  de la forma XIII, ar putea fi explicată prin prezența apei de cristalizare, deoarece această formă se obține numai în prezența apei, iar trecerea în forma XII se produce în condiții care duc la deshidratare (138).

Stanley și col. (159) au studiat efectul temperaturii asupra proprietăților fizice ale fenobarbitalului obținut din sarea sa de sodiu prin precipitare acido-bazică. Mărimea particulelor obținute prin precipitare este influențată de concentrația reactanților, temperatură, viteză de agitare și de natură solventului (160, 161, 162).

Deoarece la administrare fenobarbitalul sodic vine în contact cu mediul acid al stomacului, forma polimorfă și mărimea particulelor prezintă interes atît din punct de vedere farmacologic cît și din acela al sintezei. Din cele 13 modificatii polimorfe ale fenobarbitalului, citate în literatură, dintre care unele apar numai în amestec cu alte barbiturice sau în condiții speciale, așa cum am arătat, cei mai cunoscuți sînt cei ai formelor I, II, III și XIII. Ei pot suferi la creșterea temperaturii, transformări de fază de la forma XIII la forma I prin intermediul formelor III și II.

Prin acțiunea  $\text{HCl}$  1,0 N asupra fenobarbitalului sodic, autorii citați (159) au obținut prin precipitare pînă la  $50^\circ$  și uscarea precipitatu-

(157) E. SMAKULA, A. GORI, H. H. WOTIZ — *Spectrochim. Acta*, 9, 346 (1957).

(158) R. J. MESLEY — *Spectrochim. Acta*, 22, 889 (1966).

(159) M. G. STANLEY-WOOD, G. S. RILEY — *Pharm. Acta Helv.*, 47, 1, 58 (1972).

(160) R. TAWASHI — *J. Mond. Pharm.*, 11, 371 (1968).

(161) R. B. FISCHER, T. B. RHINEHAMMER — *Anal. Chem.*, 25, 1544 (1953).

(162) G. SHAW, A. N. BOYD, D. BAYLIFF, M. D. SHEPHERD, F. W. ANDERSON — *Patent britanic*, 899667 (1962).



lui în aer, modificarea polimorfă XIII. Precipitarea fenobarbitalului la o temperatură egală sau mai mare de 60°C a condus la obținerea polimorfului II. Fenobarbitalul obținut prin precipitare între 25—35° și 40—80° și uscarea precipitatului la 110° este format din modificarea III, respectiv modificarea polimorfă II.

În tabela 23 se pot urmări tranzițiile suferite de polimorfii fenobarbitalului obținuți prin precipitare acido-bazică la 10—80° și uscarea precipitatului timp de o oră între 40—130° (135).

Tranziția formei XIII în forma III depinde de temperatura de precipitare, iar de la forma III la II este independentă de acest factor.

Tabela 23

Tranzițiile formelor polimorfe ale fenobarbitalului la încălzire\*

Temperatura de precipitare °C	Uscare la aer	Încălzire o oră la									
		40°	50°	60°	70°	80°	90°	100°	110°	120°	130°
10	XIII	XIII	XIII	III	III	III	III	III	II	I	
20	XIII	XIII	XIII	III	III	III	III	III	II	I	
25	XIII	XIII	XIII	III	III	III	III	III	II	I	
30	XIII	XIII	XII	III	III	III	III	III	III	I	
35	XIII	XIII	III	III	III	III	III	III	II	I	
40	XIII		III	III	III	III	III	III	II	I	
50	XIII		III	II	II	II	II	II/III	II/III	I	
60	II			II	II	II	II	II	II	I	
70	II				II	II	II	II	II	II	I
80	II					II	II	II	II	II	I

\* După N. G. Stanley-Wood, G. S. Riley, Pharm. Acta Helv. 47, 1, 58 (1972).

Williams (163) a determinat structura cristalină a fenobarbitalului, obținând următoarele valori ale parametrilor celulei elementare pentru modificările polimorfe I, II, III, V și XIII (tabela 24).

Fiecare moleculă de apă este legată cu 4 molecule de fenobarbital.

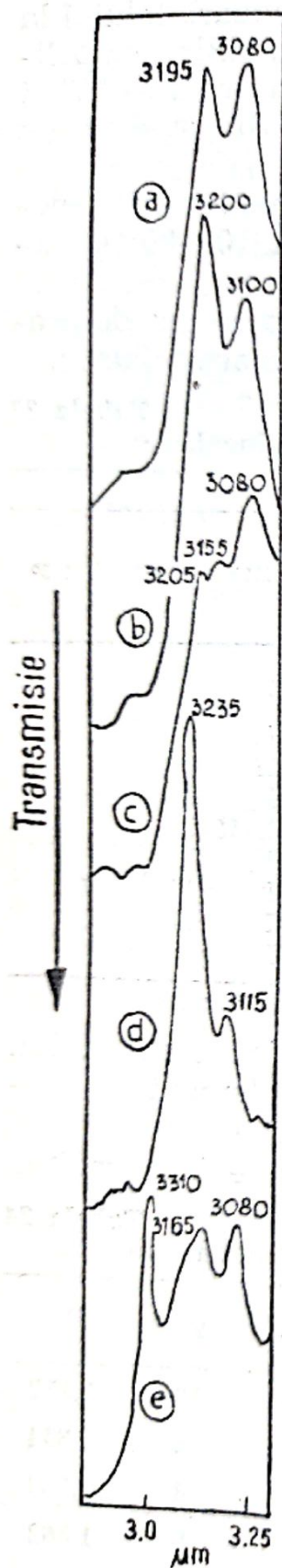
Tabela 24

Parametrii celulei elementare a formelor polimorfe ale fenobarbitalului

Formă polimorfă	a	b	c				Grup spațial	Z	D <sub>c</sub>
I	6,800	47,174	10,695	90	94,18	90	P <sub>21/n</sub>	12	1,352
II	6,784	23,537	10,741	91,89	94,43	89,03	P	6	1,354
III	9,534	11,855	10,794	90	111,56	90	P <sub>21/c</sub>	4	1,360
V	12,66	6,75	27,69	90	106,9	90	P <sub>21/c</sub>	8	1,362
XIII	7,157	30,879	10,870	90	90	90	P <sub>6ca</sub>	8	1,384

(163) P. P. WILLIAMS — Acta Cryst., B 29, 1572 (1973).





Un studiu spectral IR detaliat al formelor polimorfe ale derivaților barbiturici 5,5-disubstituiți în stare solidă preparați în condițiile descrise la pag. 96—97 a fost efectuat de către Mesley (137).

Spectrele lor IR sînt clasificate de autor în 3 grupe (tipuri): A, B și C (fig. 41—49).

Spectrele de tip A sînt considerate ca spectre „normale” și toate prezintă după Cleverley și Williams (134) două benzi aproximativ de aceeași intensitate la 3200 și 3080  $\text{cm}^{-1}$  (fig. 40). În această clasă intră allobarbitalul și amobarbitalul I și II, barbitalul III, butobarbitalul I și II (fig. 41), ciclobarbitalul, nealbarbitalul II și pentobarbitalul I, II și III. În unele cazuri ca cel al butobarbitalului și pentobarbitalului spectrele IR sînt greu de deosebit.

În cazul amobarbitalului cele două forme polimorfe se pot distinge prin banda de deformare N-H din afara planului care este scindată la ambele modificații, dar în mod diferit. Kuhnert-Brandstätter și Aepkers (140) au arătat că amobarbitalul I (maxime la 850 și 815  $\text{cm}^{-1}$ ) este izomorf cu pentobarbitalul I (maxime la 845 și 817  $\text{cm}^{-1}$ ), iar amobarbitalul II (841 și 822  $\text{cm}^{-1}$ ) este izomorf cu ciclobarbitalul (843 și 829  $\text{cm}^{-1}$ ) și cu butobarbitalul I (847 și 830  $\text{cm}^{-1}$ ). Compararea spectrelor IR ale acestor derivați barbiturici izomorfi, indică cea mai semnificativă diferență, cu excepția celor atribuite direct substituenților alchil, banda de la aproximativ 1220  $\text{cm}^{-1}$  care este scindată numai în ciclobarbital și butobarbital.

Spectrele de tip A se întîlnesc de obicei la modificațiile polimorfe mai stabile; fac excepție barbitalul III, modifiacție relativ instabilă și fenobarbitalul IX și X izomorf cu amobarbitalul I și II (140), care se întîlnesc numai în prezența altor barbiturice.

Fig. 40 — Regiunea spectrală a vibrațiilor de valență  $\nu$  N-N a) butobarbital I (tip A); b) nealbarbital I (tip B); c) Fenobarbital III (tip C); d) Hexobarbital; e) Fenobarbital XIII (după R. J. MESLEY, 137).



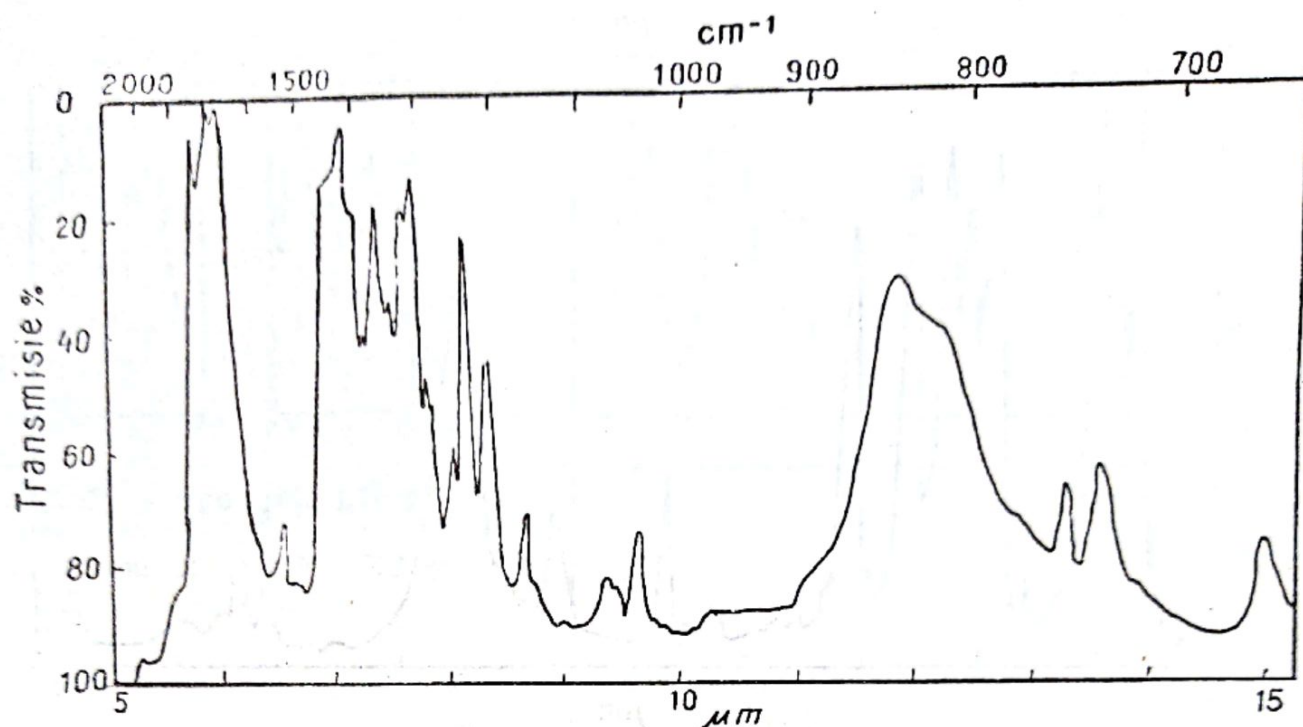


Fig. 41 — Spectrul I.R. al butobarbitalului I (tip A) în Nujol (după R. J. MESLEY, 137).

*Spectrele de tip B.* Se întâlnesc la fenobarbital IV, V, VI (fig. 46, 47) și nealbarbital I (fig. 41). Ele sînt asemănătoare cu cele de tip A cu următoarele două deosebiri majore :

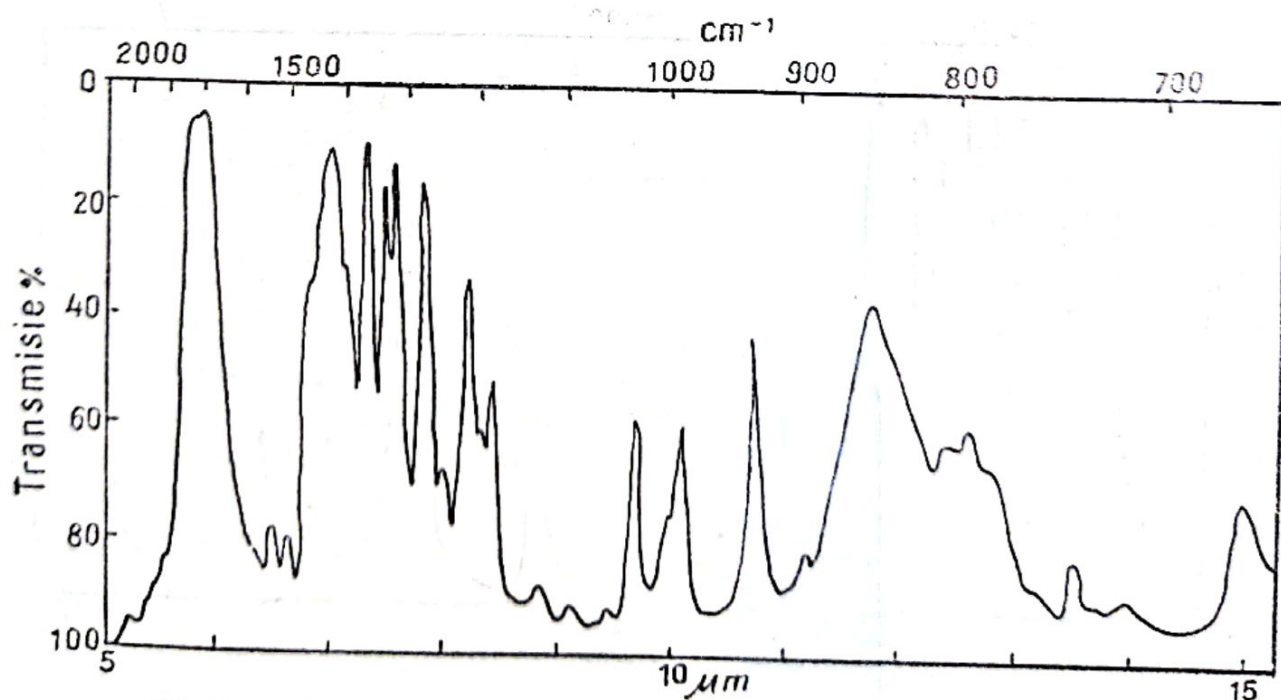


Fig. 42 — Spectrul IR al nealbarbitalului I (tip B) în Nujol (după R. J. MESLEY, 137).



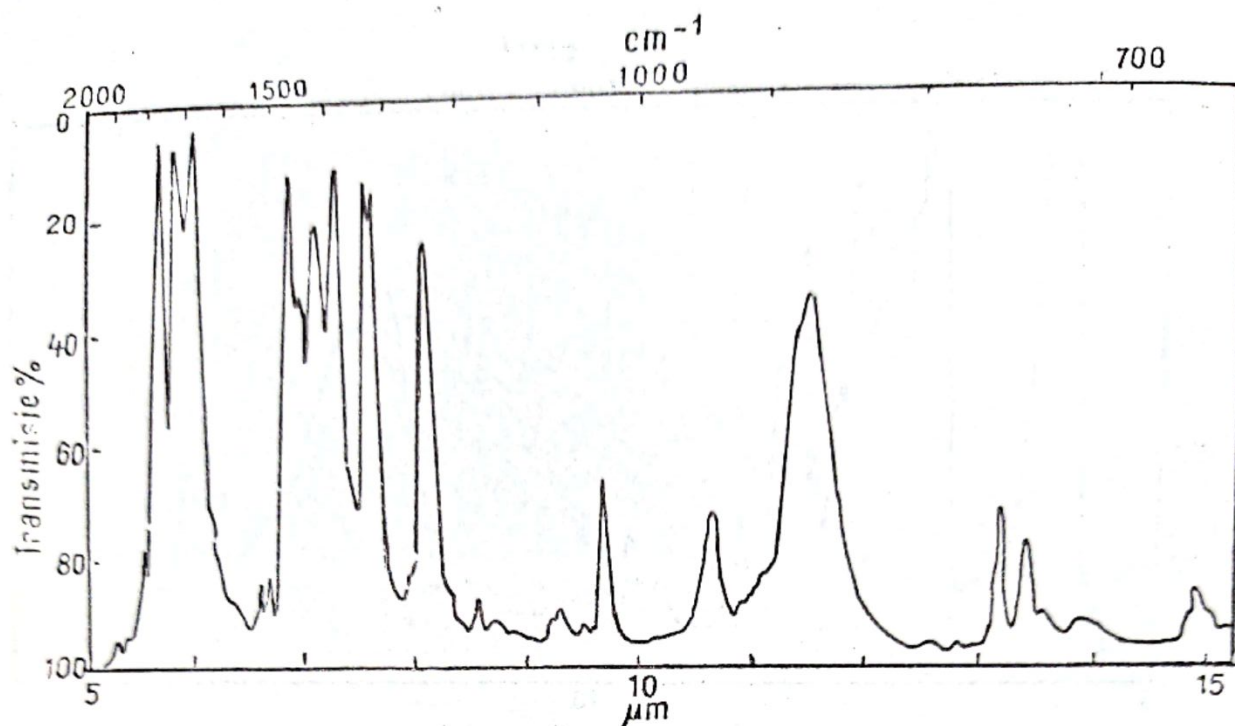


Fig. 43 — Spectrul IR al Barbitalului II (tip C) în Nujol (după R. J. MESLEY, 137).

— picul de la  $3200\text{ cm}^{-1}$  este mai intens decât cel de la  $3100\text{ cm}^{-1}$ , deplasat de la poziția sa obișnuită,  $3080\text{ cm}^{-1}$ ;

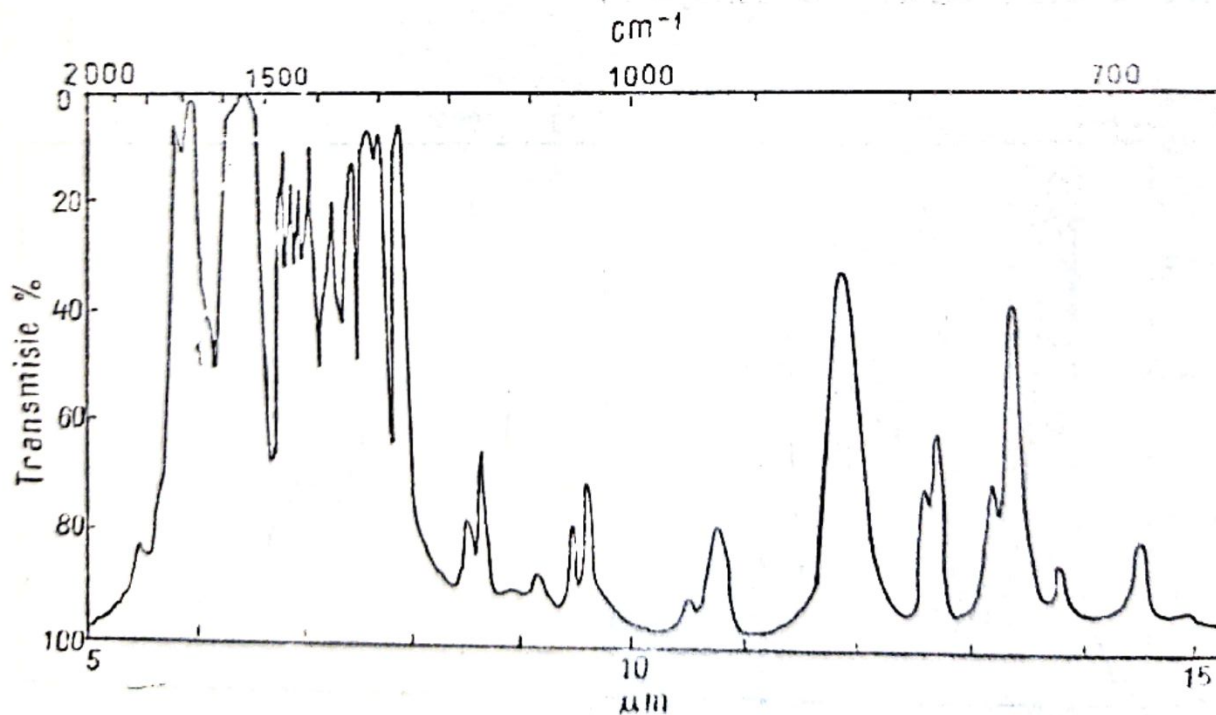


Fig. 44 — Spectrul I.R. al barbitalului sodic (KBr) (după R. J. MESLEY, 137).



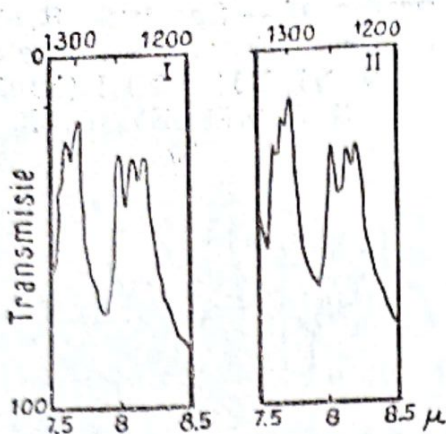


Fig. 45 — Spectrele I.R. ale fenobarbitalului forma I și II (după R. J. MESLEY și col., 138).

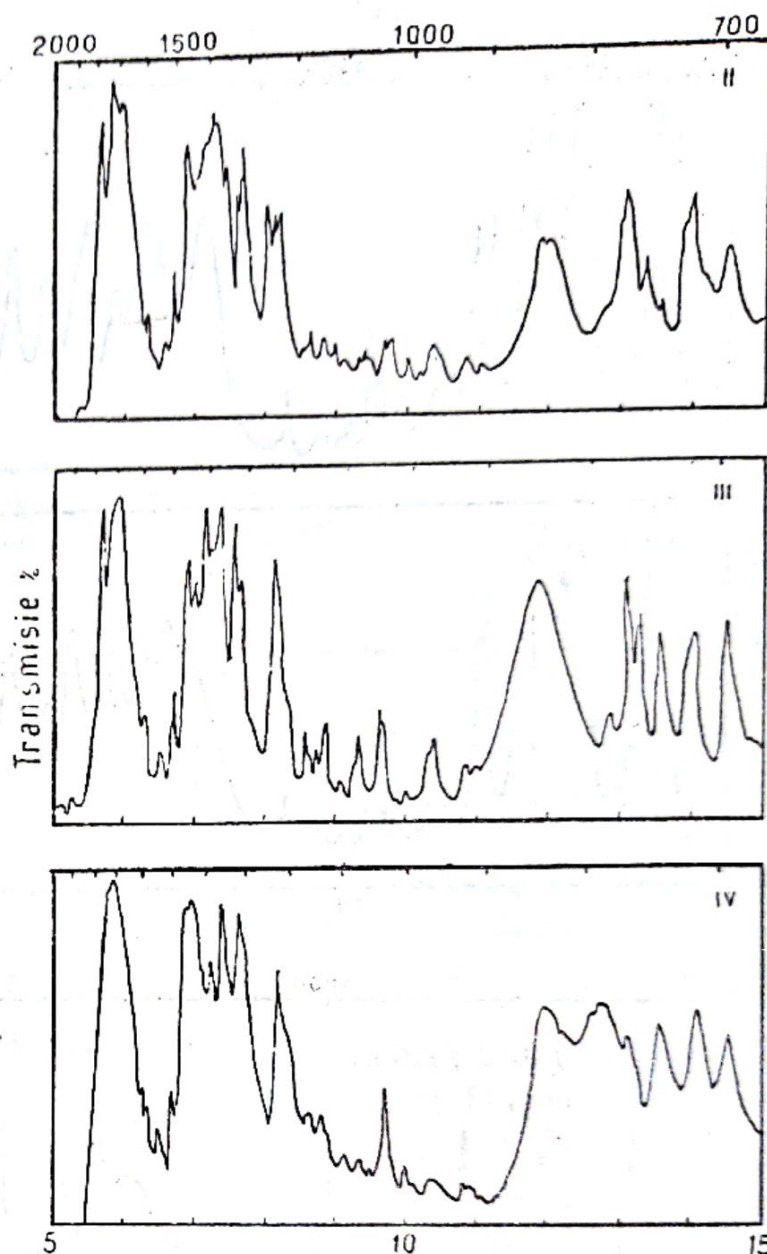


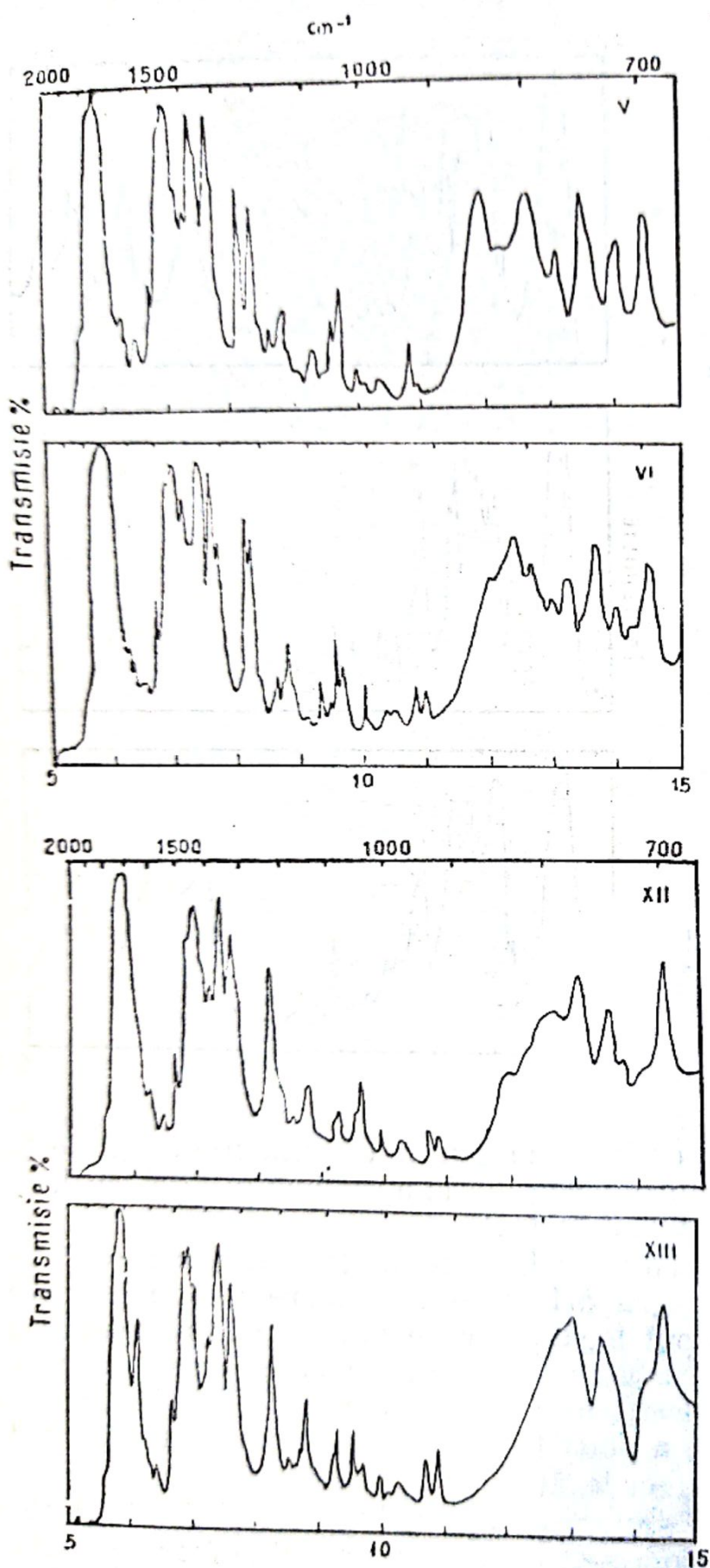
Fig. 46 — Spectrul I.R. al fenobarbitalului, formele II, III și IV (după R. J. MESLEY și col., 138).

— absența benzii carbonilului cu cea mai înaltă frecvență de la 1745 și prezența unei singure benzi lată la aproximativ  $1705\text{ cm}^{-1}$ , în care nu se rezolvă nici un pic individual.

Dispoziția benzii de la  $1745\text{ cm}^{-1}$ , atribuită grupării 2-carbonil indică cointeresarea acestei grupări într-un oarecare tip de asociere intermoleculară, fie de tipul legăturilor de hidrogen între gruparea N—H și grupările 4 sau 6 carbonil, fie de tip dipolar cu o grupare carbonil analoagă a unei molecule învecinate. Vibrațiile de valență ale grupării N—H și prezența a două benzi late în regiunea a  $800\text{ cm}^{-1}$  pledează pentru existența unor legături de hidrogen.

Diferențele structurale dintre formele polimorfe IV, V și VI ale fenobarbitalului sînt minore, rețelele lor cristaline fiind foarte asemă-





← Fig. 47 — Spectrul I.R. al fenobarbitalului, formele V, VI, XII și XIII (după R. J. MESLEY și col., 138).

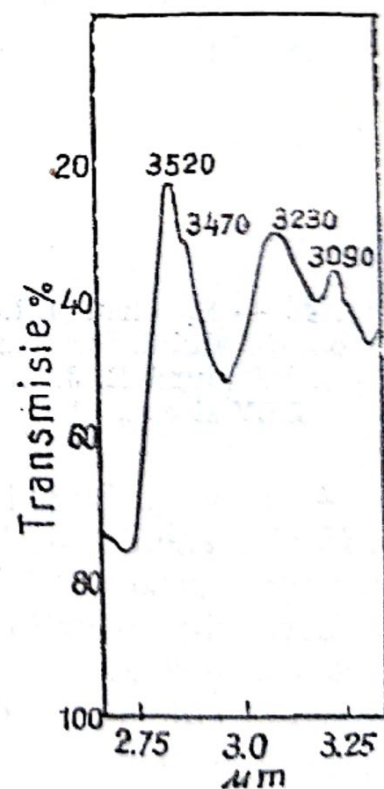


Fig. 48 — Regiunea vibrațiilor de valență ale fenobarbitalului XIII (după R. J. MESLEY, 137).



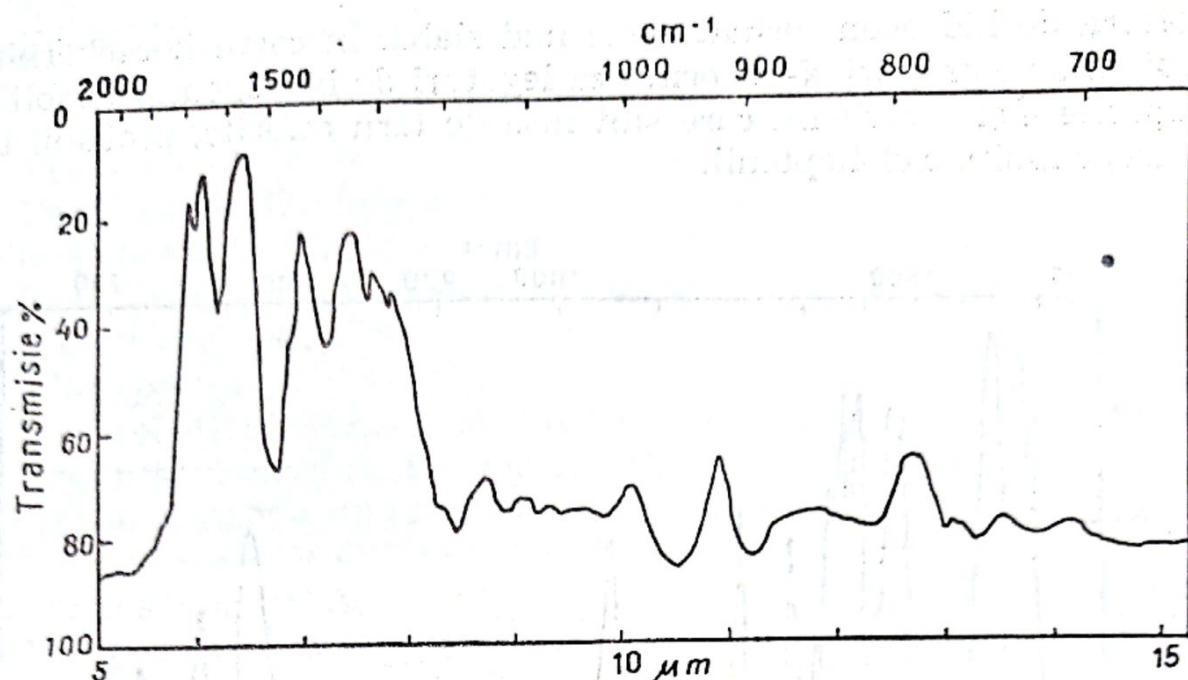


Fig. 49 — Spectrul I.R. al quinbarbitalului sodic (KBr) (după R. J. MESLEY, 137).

nătoare (cristalele respective prezintă proprietăți de însămînțare reciproce). Formele polimorfe IV și V prezintă benzi cu intensitate similară la 836 și 788  $\text{cm}^{-1}$  care presupun existența a două legături de hidrogen cu tărie diferită. Banda de la 3200  $\text{cm}^{-1}$  a formei IV, apare ca dublet la 3325 și 3195  $\text{cm}^{-1}$  la forma V a fenobarbitalului; de asemenea alte câteva benzi mai slabe din spectrul formei IV sînt scindate la forma V.

În ceea ce privește forma polimorfă VI a fenobarbitalului el prezintă o bandă intensă la 808  $\text{cm}^{-1}$ , cu un umăr la 833  $\text{cm}^{-1}$ ; se observă o creștere generală a complexității întregului spectru și o scădere progresivă a simetriei în seria polimorfilor IV, V și VI.

*Spectre de tip C.* Ele prezintă caracteristici comune celor trei benzi distincte ale vibrațiilor de valență N-H și frecvența neobișnuit de mare a grupării 2-carbonil de la aproximativ 1760  $\text{cm}^{-1}$ , iar ca diferențe intensitățile relative ale celor trei benzi ale grupării N-H.

Quinbarbitalul, cu cea mai înaltă absorbție la 3210  $\text{cm}^{-1}$ , se aseamănă în multe privințe cu amobarbitalul I și pentobarbitalul IV.

Heptabarbitalul se aseamănă cu hexobarbitalul (fig. 50), prin banda sa intensă de la 3240  $\text{cm}^{-1}$  și banda largă de la 780  $\text{cm}^{-1}$ . Picurile corespunzătoare ale hexobarbitalului au fost atribuite ambele unor legături de hidrogen cu gruparea 6-carbonil, în care împiedicarea sterică previne apropierea prea mare a grupărilor N-H, din care cauză



legătura de hidrogen formată este mai slabă. În cazul heptobarbitalului ambele grupări N-H formează legături de hidrogen, probabil cu grupările 4 și 6 carbonil care sînt însă de tării diferite, probabil din cauza grupului cicloheptenil.

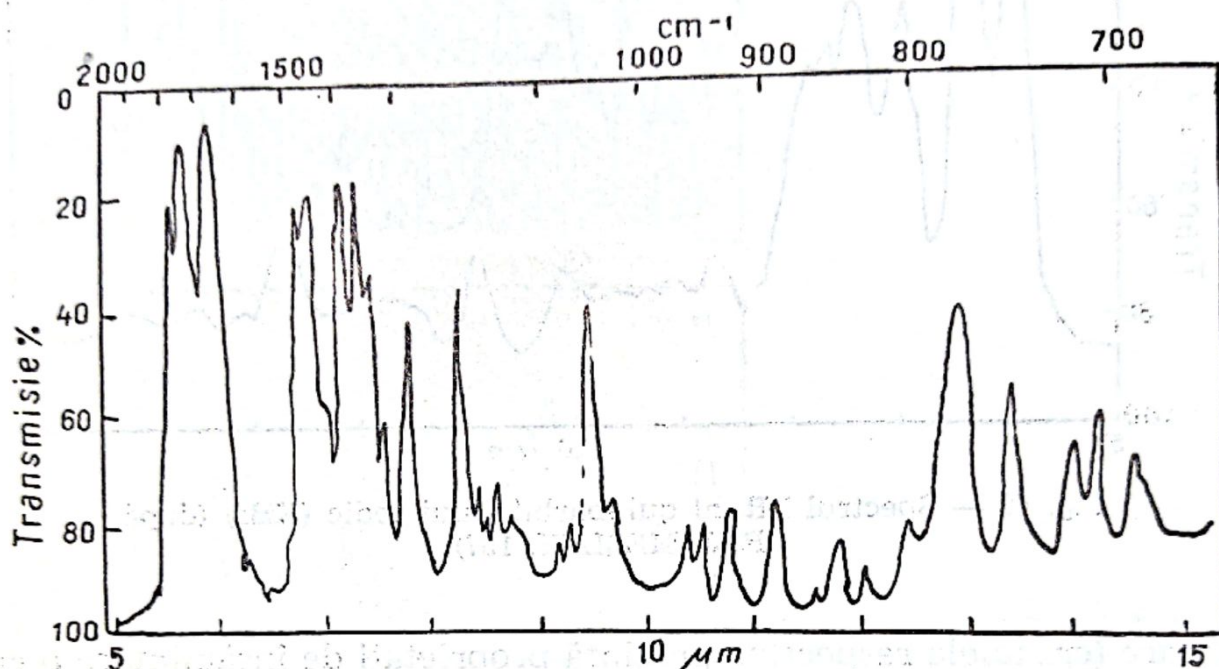


Fig. 50 — Spectrul I.R. al hexobarbitalului în Nujol (după R. J. MESLEY, 137).

Tiopentalul și tialbarbitalul I și II prezintă câte o bandă relativ intensă la  $3250\text{--}3270\text{ cm}^{-1}$  și poate fi integrată în acest grup, cu toate că efectele grupării  $\text{C}=\text{S}$  exclud o comparare în restul spectrului.

Fenobarbitalul III, barbitalul II și IV prezintă ca cea mai intensă bandă N—H cea de la  $3070\text{ cm}^{-1}$ , care implică formarea unei legături de hidrogen neobișnuit de puternice. Această caracteristică se întâlnește și la metilfenobarbital. Se semnalează de asemenea dispariția la acești trei compuși a benzii de la  $1425\text{ cm}^{-1}$ , atribuită de obicei vibrației de deformare  $\delta$  (N-H) și înlocuirea sa cu o bandă în jur de  $1405\text{ cm}^{-1}$ ; banda de la  $1429\text{ cm}^{-1}$  a metilfenobarbitalului se poate atribui grupării N-metil și nu grupării N-H.

Vibrația în afara planului a grupării  $\gamma$  (N-H) diferă simțitor numai la barbitalul II unde apare la  $871\text{ cm}^{-1}$  și indică formarea unei legături de hidrogen puternice.

Barbitalul IV cu o bandă largă la  $832\text{ cm}^{-1}$ , nu a putut fi obținut decât împreună cu forma polimorfă II, din care cauză nu este sigur dacă și el prezintă absorbții la frecvențe mai mari.



Barbitalul II (fig. 43), modificăția polimorfă cea mai stabilă la temperatura camerei, prezintă un pic ascuțit la  $1815\text{ cm}^{-1}$  care poate fi socotit ca o bandă de combinație a celor două absorbții de la  $942$  și  $871\text{ cm}^{-1}$ , ambele absente la formele polimorfe I și III.

Barbitalul sodic face excepție de la tipul normal al sărurilor de sodiu și prezintă un pic similar la  $1779\text{ cm}^{-1}$  ( $934 + 841$ ) și altul la  $2810\text{ cm}^{-1}$  care ar putea fi considerat ca un supraton al benzii de la  $1406\text{ cm}^{-1}$  (fig. 44).

#### Alte spectre

Spectrele IR ale formelor I și II ale fenobarbitalului se disting greu; ele prezintă vibrația de valență liberă a grupării N-H la  $3310\text{ cm}^{-1}$ , sînt cele mai stabile, cu toate că după Kuhnert-Brandstätter și Junger (163 a) la grupările OH forma cea mai stabilă are cea mai scăzută frecvență a vibrației de valență.

Ținînd seama de faptul că proporția grupărilor N-H libere este mai mică decît una pe moleculă și că și la alte vibrații, inclusiv cele ale grupărilor C=O, se observă o tendință de scindare, se sugerează posibilitatea unei asocieri a moleculelor individuale. O situație analogă se întîlnește la formele parțial enolizate ca cele ale fenobarbitalului XII, XIII (fig. 46, 47), cu toate că la fenobarbitalul XII există atît dovezi privind existența unor grupări NH libere ca și a grupărilor OH și N-H legate.

Hexobarbitalul prezintă un spectru distinct (fig. 50); cu frecvența înaltă a  $\nu$  (N-H), dar joasă a  $\gamma$  (N-H) și absența benzii de la  $1425\text{ cm}^{-1}$ , atribuită vibrației de deformare  $\delta$  (N-H); în plus conține o bandă la  $1375\text{ cm}^{-1}$  care ar putea fi atribuită unei legături de hidrogen mai slabe; nu prezintă o absorbție puternică la  $1330\text{--}1300\text{ cm}^{-1}$ .

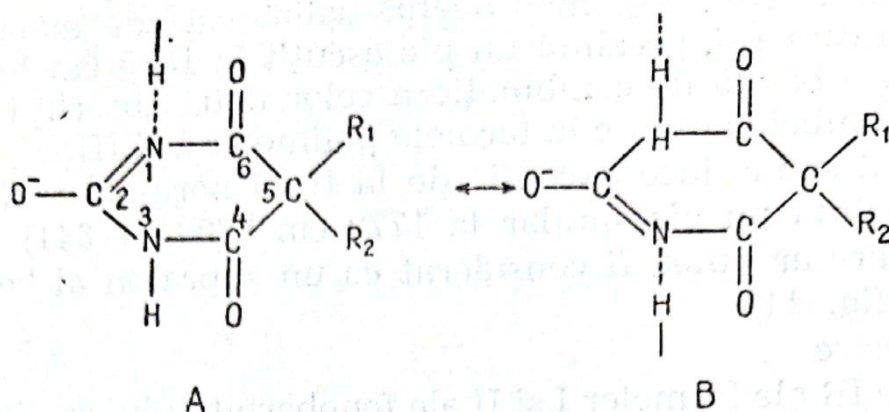
Methabarbitalul prezintă, nu atît de accentuat, caracteristici similare cu hexobarbitalul; astfel vibrația  $\nu$  (N-H) este ceva mai mică,  $\gamma$  (N-H) destul de înaltă, banda de la  $1393\text{ cm}^{-1}$  s-ar putea atribui vibrației  $\delta$  (N-H) deplasate și prezintă o bandă în regiunea  $1330\text{--}1300\text{ cm}^{-1}$ .

Diferențele spectrale observate la compușii polimorfi ai acizilor barbiturici 5,5 disubstituiți și a sărurilor respective sînt explicate de cei mai mulți autori prin existența unor legături de hidrogen de diferite tipuri.

Așa cum se știe acizii barbiturici 5,5-disubstituiți pot prezenta structurile limită A și B.

(163 a) M. KUHNERT-BRANDSTÄTTER, E. JUNGER — *Spectrochim. Acta*, 23 A, 1453 (1967).





Din datele spectrale IR structura lor corespunde formei A, în care ambele grupări N-H formează cu grupările carbonilice din poziția 4 și 6 a altei molecule legături de hidrogen intermoleculare. Barbitalul și fenobarbitalul formează și alte structuri cu stabilitate comparabilă sau chiar superioară, care includ unele legături de hidrogen mai puternice. În același timp heptabarbitalul și hexobarbitalul cît și acizii thiobarbiturici prezintă o absorbție puternică la  $3230\text{ cm}^{-1}$  și peste  $3230\text{ cm}^{-1}$ , ceea ce indică existența unor legături de hidrogen cu energii inferioare, deci mai slabe.

Corelînd energia legăturilor de hidrogen cu durata de acțiune a barbituricelor asupra s.n.c., Mesley (137) a arătat că aceasta este de cea mai lungă durată pentru barbital și fenobarbital și de cea mai scurtă pentru hepta și hexobarbital. Acțiunea asupra s.n.c. a celorlalți derivați 5,5-disubstituiți ai acizilor barbiturici este intermediară celor două limite.

După Prince și col. (164) durata de acțiune a barbituricelor este determinată de solubilitatea lor în grăsimi, dependentă la rîndul ei de gradul de asociere a compusului prin legături de hidrogen și ușurința cu care acestea pot fi distruse (rupte). Se observă astfel un oarecare grad de corelație între structura chimică a derivaților barbiturici în stare solidă, dedusă din spectrele lor IR și activitatea lor farmacologică.

K. Sekiguchi și col. (12) au determinat temperatura de tranziție a fenobarbitalului anhidru ( $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_3\text{N}_2$ ) (p.t.  $174-177$ ), obținut din produsul comercial japonez prin cristalizare din apă încălzită la  $60^\circ$  și a celui hidratat ( $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_3\text{N}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ) obținut dintr-o soluție apoasă saturată la temperatura camerei, prin răcire, utilizînd metodele și valorile indicate în tabela 25.

(164) W. C. PRINCE, J. E. S. BRADLEY, R. D. B. FRASER, J. P. QUILLIAM — *J. Pharm. Pharmac.*, 6, 522 (1954).



Tabela 25

Temperatura și căldura de tranziție a fenobarbitalului hidratat și anhidru

Metodă	Temperatură de tranziție °C	Căldură de tranziție Kcal/mol.
Viteza de dizolvare	36,4	1,87
Solubilitate	35,1	1,48
DSC	38	$1,78 \pm 0,05$
Conductivitate	50	—
Presiunea vaporilor	47	—

În ceea ce privește influența polimorfismului asupra vitezei de dizolvare a fenobarbitalului anhidru (tip A) sau monohidratat (tip A) sub formă de pulbere, cristale sau comprimate, ea a fost studiată de către Chopra și Tawashi (154) și se poate urmări în fig. 51.

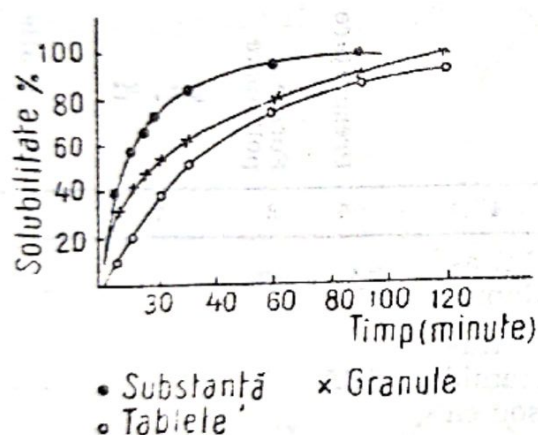
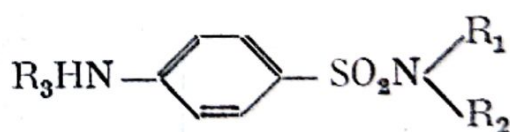


Fig. 51 — Dizolvarea (cedarea) fenobarbitalului (100 mg Ø 0,21—0,30 mm) în funcție de timp (în suc gastric dil. pH 1,95) ● = substanță; x = granule; ○ = tablete.

## SULFAMIDE

În clasa substanțelor chimioterapice antibacteriene un loc însemnat îl ocupă sulfamidele, introduse în terapeutică de către Domagk în 1935 (165). Ele sînt active față de bacterii gram pozitive, gram negative, față de actinomicete și viruși mari. Prezintă formula generală :



unde  $R_1$  și  $R_3 = \text{H}$  sau rest acil, iar  $R_2 = \text{heterociclu}$ .

În clasa sulfamidelor polimorfismul este la fel de răspîndit ca și în clasa hormonilor steroizi. Interconversiunea reproductibilă a diferitelor forme polimorfe ale acestora este însă mai greu de realizat, comparativ cu hormonii steroizi și poate fi făcută prin recristalizare, încălzire, topire, suspendare în apă, pulverizare etc.

În tabela 26 se poate urmări incidența polimorfismului în această clasă de substanțe medicamentoase.

(165) C. DOMAGK — *Med. Woch.*, 61, 250 (1935).



Prima indicație privind polimorfismul sulfamidelor datează încă din anul 1938 când Zyp (166), urmărind la microscop cristale de sulfamidă, separate prin recristalizare din soluție apoasă, a arătat că ele prezintă mai multe forme cristaline.

Cercetări efectuate din 1941 și pînă astăzi în această clasă de substanțe de mai mulți cercetători (167, 168, 169, 170, 171) au permis descrierea și caracterizarea polimorfismului la sulfamidele indicate în tabela 26.

Kuhnert-Brandstätter și Wunsch (193) au indicat prezența polimorfismului la 60% din cele 50 sulfamide studiate cu ajutorul termomicroscopiei.

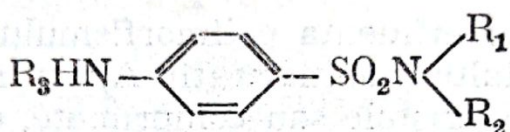
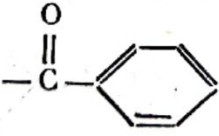
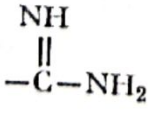


Tabela 26

$R_3$	$R_1$	$R_2$		Prescurtare	Forme polimorfe	p.t., °C	Bibliografie
1	2	3	4	5	6	7	8
H	H	H	Sulfanilamida	SA	3		187
H	H	COCH <sub>3</sub>	Sulfacetamida sodică	SCA	3		187
H	H		Sulfabenzamida	SBA	4	I 181; II 182; III 181; IV 182	188
H	H		Sulfo-guanidina	SG	5	I 191; II 191; III 191; IV 192; V 191	188

(166) C. V. ZYP — *Pharm. Weekbl.*, 75, 585 (1938).

(167) A. WATANABE — *Naturwissenschaften*, 29, 116 (1941).

(168) A. WATANABE, H. KAMIS — *J. Pharm. Soc. Jap.*, 62, 501 (1942).

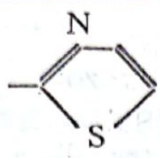
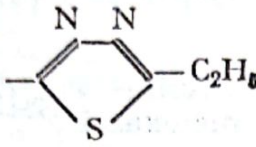
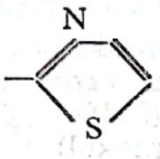
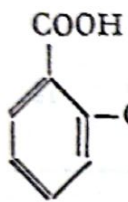
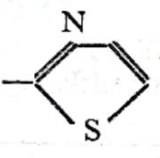
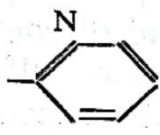
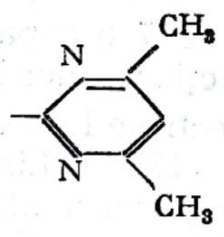
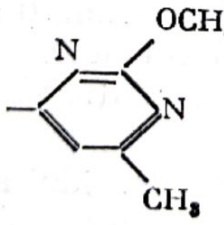
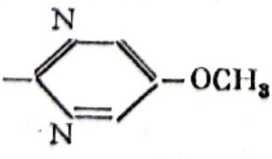
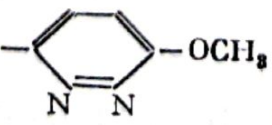
(169) M. YAKOWITZ — *J. Ass. Offic. Agr. Chem.*, 31, 656 (1948).

(170) D. MC. LACHLAND — *X-ray Crystal. Structure*, Mc Graw-Hill, N. Y., 1957, p. 138.

(171) R. B. BARNES, u. Liddel, v.z. Williams, *Ind. Engng. Chem. Analyt.*, 15, 659 (1943).

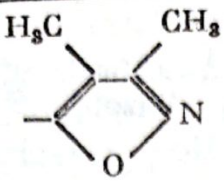
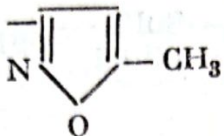
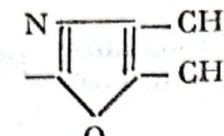


(continuare)

1	2	3	4	5	6	7	8
H	H		Sulfa- tiazol	ST	4	I, II 200-202; III 173-175	187
H	H		Sulfa- etidol	SE	2	I 187; II 188	188
HOOC-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>   CO-NH-	H		Succinil- sulfatiazol	SST	5		187
 -CO-NH-	H		Ftalil- sulfatiazol	FST	2		187
H	H		Sulfo- piridină	SP	6	I 192; II 191; III 189; IV 191; V 191; VI 191	188
H	H		Sulfa- metazina (Sulfa- dimidina)	SMT	2	I 197; II 196	187
			Sulfa- metazina sodică	SMT Na	7		187
H	H		Sulfi- somidina (Sulfa- dimetina)	SIM	2		187
H	H		Sulfameto- xidiazina (Sulfa- metina)	SMD	4	I 212(α); III 197 (3)	199
H	H		Sulfameto- xipiridazina	SMP	3	I 180; II 180; III 180	



(continuare)

1	2	3	4	5	6	7	8
H	H		Sulfi- soxazol (Sulfa- furazol)	SIX	2	I 196; II 196	188
H	H		Sulfa- metoxazol	SMX	3	I, II, III 170	188
H	H		Sulfadime- tiloxazol (Sulfa- moxol)	SDMO	2	I 205-211; II 188-195	181
CH <sub>3</sub>	H	-OC-NH-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	Tolbu- tamida	TA	2	I 127-128; II 126-128	204

### Sulfanilamida (SA)

În 1941 Watanabe (167, 168) folosind difracția razelor X, a indicat existența a trei modificări polimorfe ale sulfanilamidei, confirmate în 1948 de către Yacowitz (169), care le determină indicii de refracție și căldura de solubilitate.

Mc. Lachland (170) a descris în 1957 o a patra modificare polimorfă a sulfanilamidei utilizând difracția razelor X.

Barnes și col. (171) au publicat spectrele IR a două forme polimorfe ale sulfanilamidei, iar Inoue și Saito (172) și Lin și Guillory (173) au urmărit comportarea termică a celor patru modificări polimorfe, determinând căldurile lor de fuziune și de tranziție. După ultimii autori citați (173) modificările deuterate ale formelor polimorfe ale sulfanilamidei indică mai bine căldurile de tranziție și de topire, comparativ cu formele nedeuterate.

Structura cristalină a  $\alpha$  și  $\beta$ -sulfanilamidei a fost determinată de către O'Connor și col. (174), iar a  $\gamma$ -sulfanilamidei de către Alléaume și col. (175).

(172) M. INOUE, T. SAITO — *J. Pharm. Soc. Jap.*, 81, 615 (1961).

(173) H. D. LIN, J. K. GUILLORY — *J. Pharm. Sci.*, 59, 972 (1970); *Int. Pharm. Abstr.*, 8, 2, 59 (1971).

(174) B. H. O'CONNOR, E. N. MASLEN — *Acta Cryst.*, 18, 363 (1965); 22, 134 (1967).

(175) M. ALLÉAUME, J. DECAP — *Acta Cryst.*, 18, 731 (1965).



$\alpha$ -Sulfanilamida a fost obținută prin evaporarea unei soluții saturate hidroalcoolice, sub formă de cristale ortorombice și prezintă următoarele valori ale celulei elementare:  $a = 5,65$ ;  $b = 18,509$ ;  $c = 14,794$  Å,  $z = 8$ ,  $d = 1,41$ , grup spațial  $P_{bce}$ .

$\beta$ -Sulfanilamida obținută prin evaporare lentă dintr-o soluție metanolică prezintă următoarele valori ale parametrilor celulei elementare:  $a = 9,000$ ;  $b = 9,015$ ;  $c = 10,05$  Å;  $\beta = 111^\circ 30'$ ;  $d_{\text{măsurat}} = 1,5$ ;  $z = 4$ ; grup spațial  $P_{21/c}$ .

Legăturile de hidrogen  $NH \dots O$  au o lungime de aproximativ 3,0 Å (175).

$\gamma$ -Sulfanilamida a fost separată prin cristalizarea lentă a produsului comercial dintr-o soluție în alcool izoamilic. Cristalizează în sistemul monoclinic, iar parametrii celulei elementare prezintă următoarele valori:  $a = 7,95$ ;  $b = 12,945$ ;  $c = 7,79$  Å;  $\beta = 106^\circ 30'$ ;  $d = 1,5$ ;  $z = 4$ , grup spațial  $P_{21/c}$ .

Ciclul benzenic este plan cu atomii de N(2) și cu atomul de sulf în planul ciclului. Lungimile legăturilor sînt comparabile cu cele ale formelor  $\alpha$  și  $\beta$ . Spre deosebire de acestea planul de simetrie al tetraedrului este perpendicular, la forma  $\gamma$ , pe planul ciclului; corespunde unei structuri stabile la temperatură înaltă.

Utilizînd termomicroscopia diferențială și spectroscopia IR, Burger (175 a) descrie în 1973 trei modificări polimorfe anhidre, un hidrat și un solvat metanolic al sulfanilamidei.

Forma I cu p.t.  $164,5$  cristalizează din 1-hexanol la  $90^\circ$ ; este enantiotropă cu forma II, cu p.t.  $156^\circ$ , obținută prin evaporarea soluției 95% la  $40^\circ$ , și cu forma III cu p.t.  $153^\circ$ , izolată prin recristalizare dintr-o soluție în etanol la  $30^\circ$ .

Temperaturile de tranziție a formelor I și II sînt la  $75^\circ$ , respectiv  $95^\circ$ , iar căldura de tranziție I în II de  $400 \pm 6$  cal/mol, iar a formei I în III de  $493 \pm 0,0093$  cal/mol. Forma I este stabilă la temperaturi ridicate, forma II este monotropă cu forma III.

### Sulfatiazolul (ST)

Grove și Keenan (176) au descris în 1941 două modificări polimorfe ale sulfatiazolului dintre care una suferă un proces de tranziție la  $175^\circ$  și are p.t.  $202^\circ$ , iar cealaltă modificare se topește fără tranziție, la  $202^\circ$ . Miyazaki (177) a descris a treia formă polimorfă a sulfatiazolului.

Modificațiile I sau  $\beta$  și II sau  $\alpha$  pot fi obținute prin cristalizare dintr-o soluție saturată în n-propanol la  $80^\circ$ , respectiv la temperatura

(175 a) A. BURGER — *Sci. Pharm.*, 41 (41, 290, 303) (1973).

(176) O. C. GROVE, G. L. KEENAN — *J. Amer. Chem. Soc.*, 63, 97 (1941).

(177) H. MIYAZAKI — *Jap. J. Pharm. Chem.*, 19, 133 (1947).



camerei (176). Forma III se obține prin evaporarea lentă a unei soluții diluate de hidroxid de amoniu la temperatura ordinară (176).

Milosovich (178) a determinat viteza de dizolvare și căldura de tranziție a două modifi cații polimorfe ale ST utilizând o variantă a metodei solubilității folosită anterior de Higuchi și alți cercetători (179).

Modificația I sau  $\beta$  este metastabilă și are o solubilitate în apă de 634 mg/l la pH 3,8 și 1130 mg/l la pH 7,3, comparativ cu forma II sau  $\alpha$ , stabilă, a cărei solubilitate este mult inferioară, 361 mg/l respectiv 628 mg/l la pH 7,3 (181).

După Kanke și col. (180) solubilitatea în apă a formelor polimorfe ale ST, calculată din curbele de solubilitate la temperaturi cuprinse între 25—49° se poate urmări în tabela 27.

Tabela 27

Solubilitatea în apă a formelor  $\alpha$  și  $\beta$  ale sulfatiazolului

°C	$\alpha$ -ST g/l	$\beta$ -ST g/l
25	0,465	0,840
30	0,594	1,100
35	0,790	1,367
40	1,040	1,690
45	1,350	2,115
49	1,683	2,544

Simonelli și col. (184) au arătat că viteza de dizolvare aparentă a formei I a ST este egală cu cea a formei II, care în soluție se transformă, monotrop, în forma I. Adăugarea de polivinilpirolidonă în timpul preparării soluției împiedică această transformare.

Deoarece determinarea solubilității formei metastabile a sulfatiazolului în soluție apoasă este greu de efectuat din cauza transformării lui în formă stabilă, Kanke și col. (180) au folosit la determinarea solubilității formelor polimorfe ale ST, un amestec pulverizat al acestor sulfamide cu pulbere de policlorură de vinil (PCV) comprimate sub formă de discuri. Ei au obținut următoarele valori ale solubilității: 479,2 mg/l pentru  $\alpha$ -ST și 819 mg/l pentru  $\beta$ -ST, valori comparabile cu cele indicate în tabela 27.

Autorii citați (180) au determinat (p. 18) și temperatura și căldura de tranziție a formelor  $\alpha$  și  $\beta$  ale ST, obținând valorile de 102,7° res-

(178) H. MILOSOVICH — *J. Pharm. Sci.*, 53, 484 (1964).

(179) W. I. HIGUCHI, P. D. BERNARDO, S. C. METHTA — *J. Pharm. Sci.*, 56, 200 (1967).

(180) M. KANKE, K. SEKIGUCHI — *Chem. Pharm. Bull.*, 21, 4, 871—879 și 878—884 (1973).



pectiv 1,70 Kcal/mol. utilizând metoda măsurării vitezei de dizolvare, respectiv  $1,63 \pm 0,07$  Kcal/mol. utilizând DSC.

Energia de activare la dizolvare a formelor  $\alpha$  și  $\beta$  ale sulfatiazolului au valorile 7,18 Kcal/mol. respectiv 7,22 Kcal/mol.

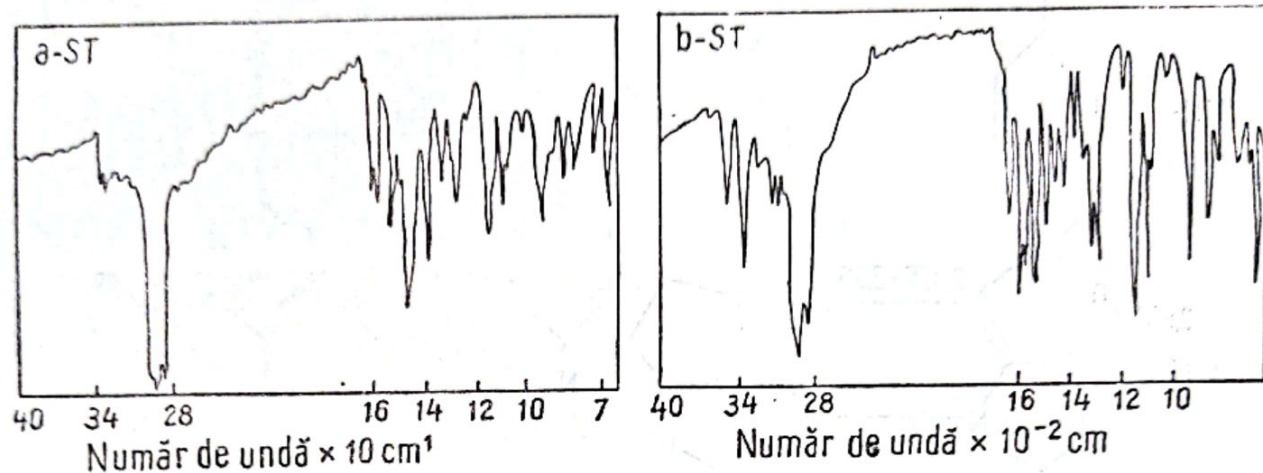


Fig. 52 — Spectrul de absorbție în I.R. a polimorfilor sulfatiazolului (Nujol) (după M. KANKE și col. 180).

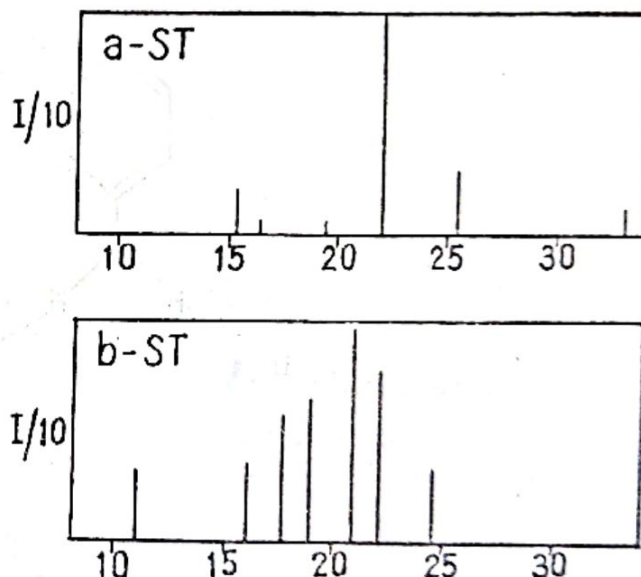


Fig. 52 a — Difrakția razelor X la polimorfii sulfatiazolului (după M. KANKE și col., 180).

Temperatura și căldura de tranziție a modificărilor polimorfe ale sulfatiazolului au fost determinate și de alți autori utilizând DTA și DSC (182, 183).

Spectrele IR și cele de difracție a razelor X ale formelor  $\alpha$  și  $\beta$  ale sulfatiazolului prezintă deosebiri destul de însemnate, așa cum se poate constata din fig. 52 și 52 a.

- (181) M. KUHNERT-BRANDSTÄTTER și A. MARTINEK — *Microchim. Acta*, 5—6, 909 (1965).
- (182) J. K. GULLORY — *J. Pharm. Sci.*, 56, 72 (1967).
- (183) M. A. MOUSTAFA, J. E. CARLESS — *J. Pharm. Pharmacol.*, 21, 359 (1969).
- (184) A. P. SIMONELLI, S. C. METHA, W. I. HIGUCHI — *J. Pharm. Sci.*, 58, 538 (1969).



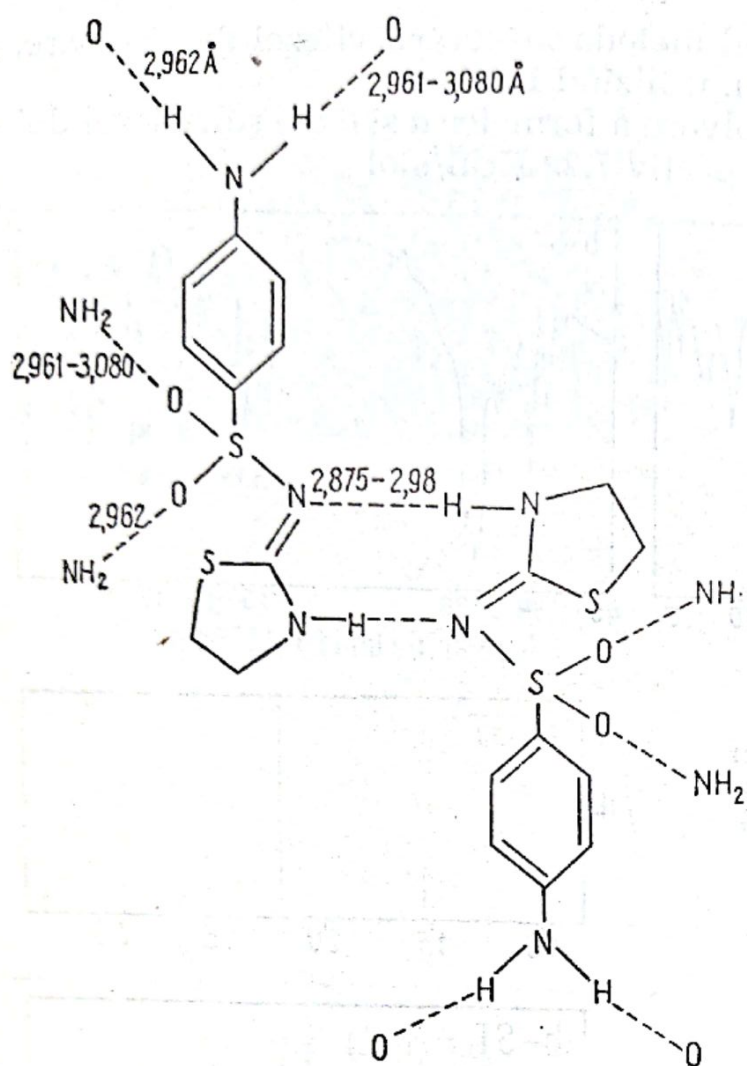


Fig. 53 — Legături de hidrogen la modificarea I a ST.

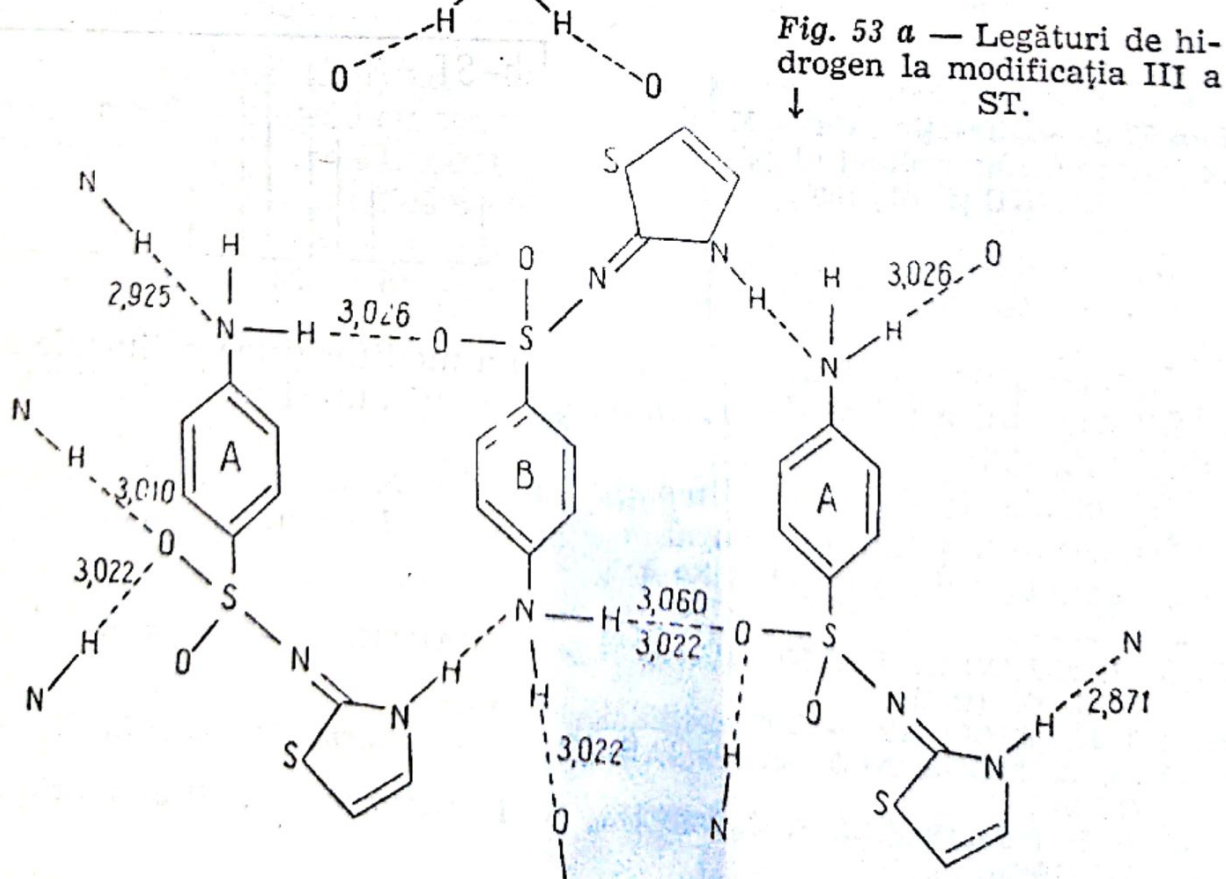


Fig. 53 a — Legături de hidrogen la modificarea III a ST.



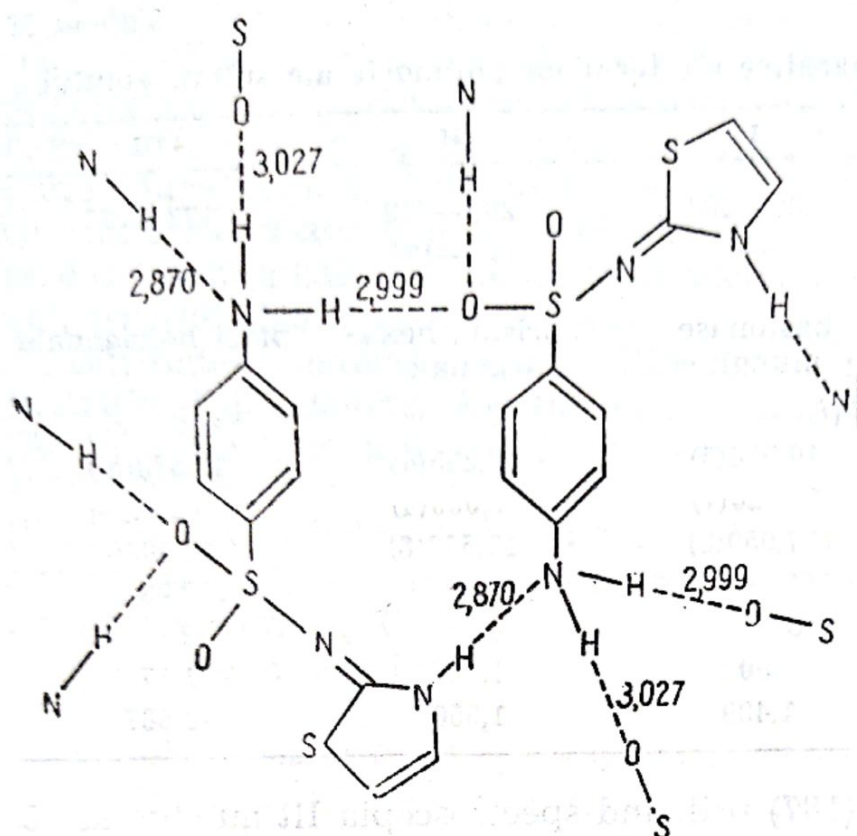


Fig. 54 — Legături de  
← hidrogen la modificăția  
II a ST.

Chiou (185) a studiat, cu ajutorul DTA și metoda tubului capilar, diagrama de fază a amestecurilor binare sulfatiazol I — uree și sulfatiazol II — uree; ele prezintă puncte eutectice diferite. Solubilitatea lor reciprocă în stare solidă sub formă de dispersii solide a fost confirmată cu ajutorul DTA și difracției razelor X. Deoarece procentul de dizolvare in vitro a unui amestec eutectic care conține 52% în greutate sulfatiazol se modifică mult, acest fapt prezintă o semnificație clinică care nu trebuie deloc neglijată. Astfel cantitatea de sulfatiazol care se dizolvă într-o soluție solidă de uree este de 700 ori mai mare decât în cazul componentului pur.

Kruger și Gafner (186) au determinat structura cristalină a modificărilor polimorfe I, II și III ale sulfatiazolului, obținând datele indicate în tabela 28.

În fig. 53, 53 a și 54 se pot urmări legăturile de hidrogen existente în formele polimorfe I, II și III ale sulfatiazolului, după autorii citați (186).

(185) W. L. CHIOU — *J. Pharm. Sci.*, 60, 1333 (1971).

(186) G. J. KRUGER, G. GAFNER — *Acta Cryst.*, B 28, 272 (1972).



Tabela 28

## Constante fizice și cristalografice ale formelor polimorfe ale sulfatiazolului

Formă polimorfă	I	II	III
p.t. °C	200—202	200—202	173—175
punct de tranziție, °C	—	173—175	—
Habit.	bastonașe alungite	prisme hexagonale	plăci hexagonale
Grup spațial	$P_{21/a}$	$P_{21/c}$	$P_{21/c}$
a (Å)	10,554(5)	8,235(4)	17,570(a')
b	13,220(7)	8,550(4)	8,574(4)
c	17,050(8)	15,558(8)	15,583(8)
$\beta$ (°)	108,06	93,67	112,93
D <sub>Z</sub>	8	4	8
D <sub>m</sub> (g.cm <sup>-3</sup> )	1,50	1,55	1,57
D <sub>c</sub> (g.cm <sup>-3</sup> )	1,499	1,550	1,567

Mesley și Houghton (187) utilizând spectroscopia IR au studiat 18 sulfamide utilizate în terapeutică, indicând prezența următoarelor modificări polimorfe: ftalilsulfatiazol 2, succinilsulfatiazol 5, sulfacetamidă sodică 3, sulfadimidina 2, sulfadimidina sodică 7, sulfaguanidina 5, sulfametoxidiazina 7, sulfametoxipiridazina 3, sulfanilamida 3, sulfapiridina 7, sulfasomidina 2 și sulfatiazolul 4.

Obținerea lor a fost făcută prin evaporare la sec direct sau pe baie de apă a soluțiilor apoase, etanolice, metanolice, acetone sau clorformice, precipitare din soluții alcaline prin adăugare de acizi sau invers, sau prin încălzire la 40°.

*Succinilsulfatiazolul* (SST) forma A este un monohidrat, care prin încălzire trece în forma D. Prin evaporare la temperatura camerei a unei soluții în acetonă se obține forma B, iar pe baie de apă formele C și D sau un amestec amorf al acestora. Utilizând alcoolul ca solvent se obțin forme amorfe. Forma B se poate obține și prin dizolvare într-o soluție diluată de hidroxid de sodiu și precipitare prin adăugare de acid clorhidric diluat.

*Sulfacetamida sodică* (SA-Na), forma A obținută prin recristalizare dintr-o soluție apoasă, este un monohidrat.

Autorii recomandă pentru fiecare din sulfamidele studiate, un anumit mod de cristalizare în vederea determinării spectrului IR în Nujol sau discuri cu bromură de potasiu.

(187) R. J. MESLEY, E. E. HOUGHTON — *J. Pharm. Pharmacol.*, 19, 295 (1967).



Yang și Guillory (188) au efectuat un studiu detaliat asupra următoarelor 16 sulfamide curent utilizate în terapeutică: sulfacetamida, sulfabenzamida, sulfaguanidina, sulfapiridina, sulfadiazina, sulfame-razina, sulfametazina, sulfasomidina, sulfadimetoxina, N-acetil sulfametoxipiridazina, sulfametoxipiridazina, acetilsulfisoxazol, sulfisoxazol, sulfametoxazol, sulfametizol. Ele au fost obținute prin recristalizare din soluții saturate fierbinți în acetonă, metanol, etanol, n-butanol, n-pentanol și răcirea acestora.

Din datele analizei termice diferențiale au calculat căldurile de tranziție și de fuziune. Autorii au determinat de asemenea spectrele IR în KBr ale modificațiilor polimorfe în domeniul spectral 4000—3000  $\text{cm}^{-1}$ , spectrele de difracție la raze X și au urmărit tranzițiile de fază utilizând termomicroscopia lui Köfller. Pentru a putea distinge solvații de formele polimorfe, autorii au utilizat un analizor termogravimetric (TGA).

În cele ce urmează vom sintetiza datele obținute de autorii mai sus citați (188).

Sulfabenzamida (SBA) prezintă patru forme polimorfe și trei solvați cristalizați (S) ale căror date termice, determinate de Yang și Guillory (188), sînt trecute în tabela 29.

Tabela 29

Formă poli-morfă	Recristalizat din	Temperatura de tranziție °C	p.t. °C	Căldură de topire Kcal/mol	Entropie de topire e.n.
I	metanol	—	181	$6,42 \pm 1,1\%$	14,1
II	etanol	—	182	$6,39 \pm 1,5\%$	14,0
III	apă	endo 172, 173 exo 176	181	$6,99 \pm 2,4\%$	15,4
IV	isobutanol și încălzire la 96°	173	182	$5,79 \pm 1,5\%$	12,7
S I	n-butanol	71, 119	181	$6,06 \pm 1,6\%$	13,3
S II	n-pentanol	58, 80 14°	182	$6,18 \pm 2,2\%$	13,6
S II	isobutanol	77, 109, 172	181	—	—

Polimorfii I și II prezintă termograme identice (fig. 55) și entropii de topire foarte apropiate; spectrele lor IR (fig. 56), prezintă deosebiri în regiunea vibrațiilor de valență NH (3410 și 3320-3250  $\text{cm}^{-1}$ ), cît și în spectrele lor de difracție la raze X.

(188) S. S. YANG, J. K. GUILLORY — *J. Pharm. Sci.*, 61, 13, 26—40 (1972).



Forma III se transformă prin triturare în forma I, iar forma IV în forma III și apoi în I; spectrele lor IR nu prezintă deosebiri. În termograma diferențială a formei III se observă două picuri endoterme, unul mic la  $125^{\circ}$ , care nu permite măsurarea exactă a căldurii tranziției și

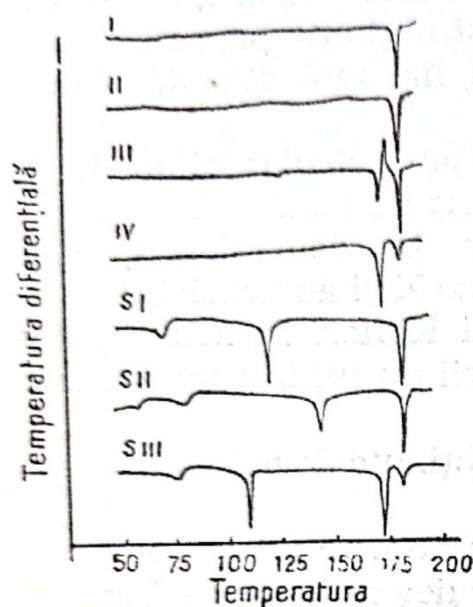


Fig. 55 — Termogramele diferențiale ale formelor polimorfe ale sulfabenzamidei (după YANG și GUILLORY, 188).

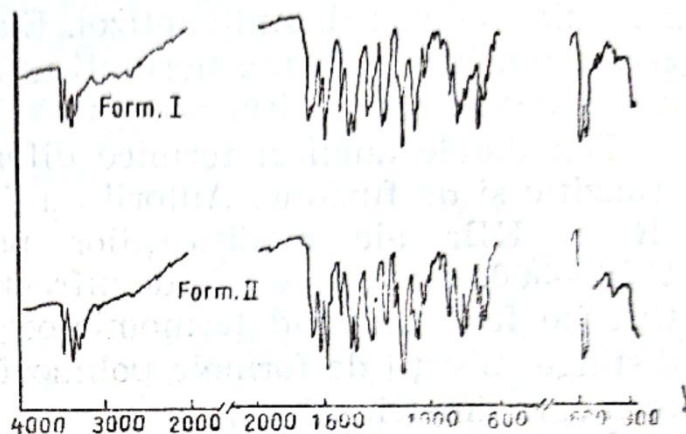


Fig. 56 — Spectrul I.R. al sulfabenzamidei I și II (după YANG și GUILLORY, 188).

altul mai mare urmat imediat de un pic exoterm și de cel de fuziune astfel încât măsurarea separată a energiilor de tranziție nu este posibilă.

Forma polimorfă IV prezintă cea mai redusă căldură de topire; picul său de fuziune este precedat de un pic endoterm accentuat, ceea ce indică trecerea sa, înainte de fuziune, într-o stare deosebit de dezordonată.

Curba termodiferențială a solvatului *n*-butanolic, SI, indică existența a 3 picuri endoterme la  $71$ ,  $119$  și  $181^{\circ}$ , dintre care primele două corespund eliminării solventului, iar ultimul reprezintă punctul de topire propriu-zis al solvatului. Autorii citați (188), pe baza TGA, consideră că la fiecare mol de sulfabenzamidă se leagă  $0,83$  moli solvent (*n*-butanol).

Curba DTA a solvatului în *n*-pentanol SII prezintă patru picuri endoterme la  $58$ ,  $80$ ,  $143$  și  $182^{\circ}$ ; primele două corespund pierderii solventului, punctul de la  $143^{\circ}$  corespunde vaporizării solventului, când este depășit p.t. ( $138^{\circ}$ ) iar ultimul fuziunii substanței. De fiecare mol de sulfabenzamidă este fixat  $0,69$  moli *n*-pentanol.



Termograma diferențială DTA a solvatului isobutanolic al sulfa-benzamidei (SIII) prezintă patru picuri endoterme la 76, 108, 172 și 181°. Picul de la 76° reprezintă cedarea solventului din structura cristalinului solvatat, iar cel de la 108° p.f. al isobutanolului (108°).

După eliminarea solventilor din solvații SI și SII, spectrele IR obținute sînt identice cu cele ale formeii polimorfe II. Solvatul SIII prezintă, după îndepărtarea solventului (n-pentanol), același spectru IR ca și formele I și IV. Spectrul de difracție la raze X al solvatului I este identic cu cel al formeii II, iar al solvațiilor SII și SIII cu al modifiției polimorfe I.

Sulfaguanidina (SG) prezintă 5 modifiții polimorfe dintre care un monohidrat, a căror date termice sînt sintetizate în tabela 30, iar curbele DTA în fig. 57 (188).

Monohidratul se deshidratează între 133—143°, deoarece picul de deshidratare de pe curba DTA care este un dublet prin triturare, apare sub forma unui pic lat; Yang și Guillory (188) consideră că picul de deshidratare de la temperatură mai joasă ar corespunde energiei de rupere a legăturilor de hidrogen formate între sulfaguanidină și moleculele de apă, furnizată prin triturare. Picul corespunzător temperaturii mai înalte se datorește energiei de vaporizare a apei, după care termodiferențiala nu indică decît picul de fuziune.

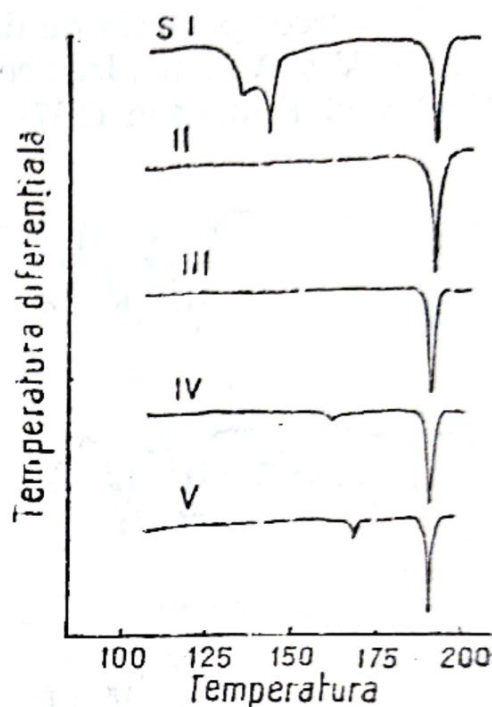


Fig. 57 — Termogramele diferențiale ale formelor polimorfe ale sulfaguanidinei (după YANG și GUILLORY, 188).

Tabela 30  
Constante fizico-chimice la forme polimorfe ale sulfaguanidinei

Formă polimorfă	Recristalizat din	Temperatura de tranziție °C	Căldura de tranziție Kcal/mol	p.t. °C	Căldura de topire Kcal/mol	Entropie (e.u.)	
						tranziție	topire
S I	pulberi originale	133—143	10,32	191	$5,78 \pm 1,3\%$	25,4	12,5
II	acetona	—	—	191	$5,35 \pm 3,6\%$	—	11,5
III	metanol	—	—	191	$6,20 \pm 3,0\%$	—	13,4
IV	n-butanol	160	0,73	192	$5,64 \pm 1,9\%$	1,68	12,1
V	n-pentanol	169	0,82	191	$5,05 \pm 1,5\%$	1,85	10,9



Deși termogramele formelor II și III sînt identice (fig. 57) spectrele IR (fig. 58) și de difracție la raze X sînt diferite.

Formele IV și V deși au călduri mici de fuziune, sînt stabile și nu trec în alte forme prin triturare.

Deoarece spectrele de difracție la razele X și spectrele IR ale formelor IV și V sînt identice s-ar putea presupune, așa cum a făcut și Mesley și Houghton (187) că forma polimorfă IV să fie un amestec

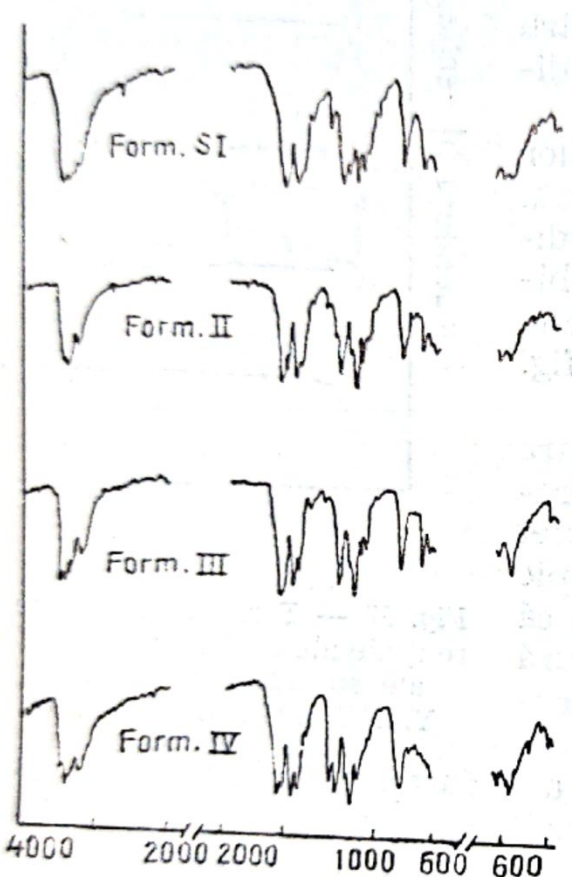


Fig. 58 — Spectrul I.R. al sulfaguanidinei I, II, III și IV (după YANG și GUILLORY, 188).

constituit din forma V și o formă amorfă. Ținînd seama de valoarea mai ridicată a căldurii de fuziune a formei IV ( $5,64 \pm 1,9\%$  Kcal/mol.), comparativ cu forma V ( $5,05 \pm 1,5\%$ ) și de faptul că forma IV prezintă o tranziție endotermă la o temperatură inferioară cu  $9^\circ$  față de forma V, autorii citați (187) o consideră o dovadă sigură că forma IV este o modificare polimorfă și nu un amestec.

Forma V, obținută prin recristalizare din n-pentanol, prezintă curba DTA identică cu cea a formei D a lui Mesley și col. (187), obținută prin evaporarea pe baia de apă a unei soluții etanolice.

Spectrul IR al acestei modificării, publicat de către Hayden (189) și datele privitoare la difracția razelor X (190) sînt identice cu cele ale monohidratului SI.

Polimorfismul sulfaguanidinei a mai fost cercetat de către Kuhnert-Brandstätter care au arătat inițial existența a două modificări (191) și ulterior a 3 modificări cu p.t.: I  $187-191^\circ$ ; II  $174-176^\circ$ ; III  $143-145^\circ$ ; prezentînd și date privitoare la spectrele IR ale formelor I și II și monohidrat. Forma I a lui Kuhnert-Brandstätter se aseamănă foarte mult cu modificarea polimorfă III a lui Yang și Guillory (188) iar modificarea polimorfă II cu cea IV sau V a autorilor mai sus menționați.

- (189) A. L. HAYDEN — *J. Ass. Offic. Agr. Chem.*, 49, 1147 (1966).
- (190) Index to the Powder Diffraction File, 1963, Philadelphia, Pa, (1963).
- (191) M. KUHNERT-BRANDSTÄTTER — *Oesterr. Apoth. Ztg.*, 13, 297 (1959).



Mesley și Houghton (187) folosind spectroscopia IR au descris o formă amorfă și patru forme cristaline ale sulfaguanidinei. Forma A este un hidrat obținut prin recristalizare din soluție apoasă; forma B și C au fost obținute din forma A prin evaporare din soluție metanolică pe baie de apă, respectiv din soluție de acetonă; iar forma D din B în soluție etanolică prin evaporare pe baie de apă.

Formele A, B, C ale lui Mesley și col., corespund cu solvatul S I, respectiv cu formele III și II descrise de Yang și Guillory (188).

#### Sulfapiridina (SP)

Utilizând termomicroscopia ca mijloc de investigație, Castle și Witt (192) au depistat existența a 5 modificății polimorfe ale sulfapiridinei,

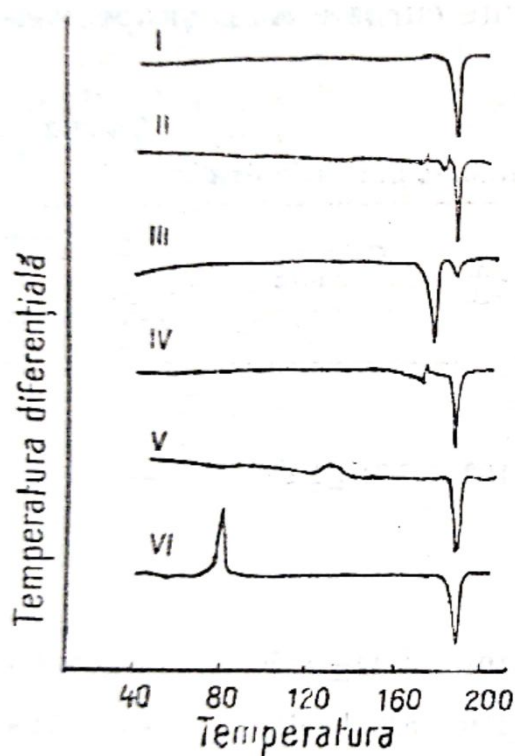


Fig. 59 — Termogramele diferențiale ale formelor polimorfe ale sulfapiridinei (după YANG și GUILLORY, 188).

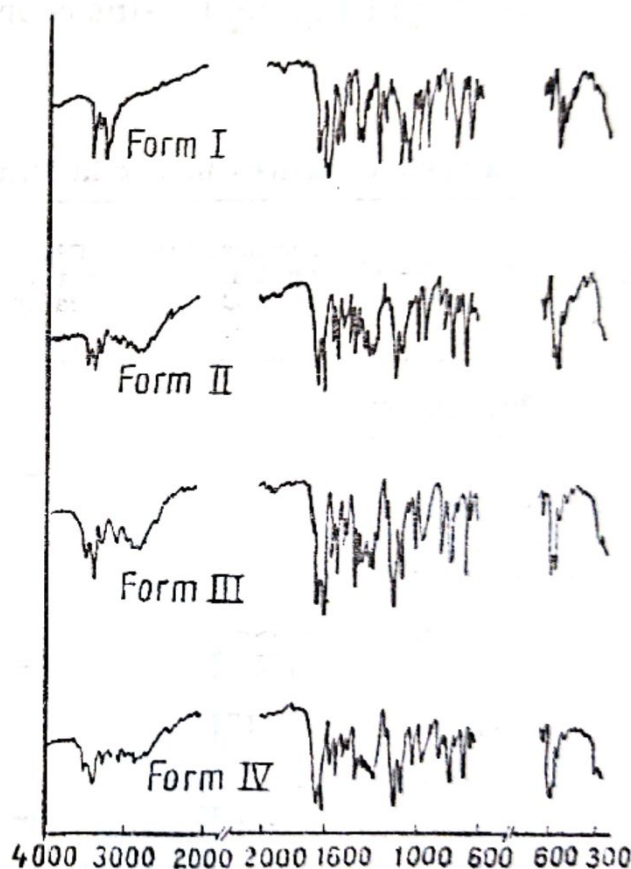


Fig. 60 — Spectrul I.R. al sulfapyridinei I, II, III și IV (după YANG și GUILLORY, 188).

dintre care au izolat în stare pură numai patru; ele au următoarele p.t.: I 191—192°; II 181—182°; III 177°; IV 174,5—175°. Forma II este instabilă și obținerea ei în stare pură, neamestecată cu forma IV, a fost realizată numai după un număr mare de recristalizări.

(192) R. N. CASTLE, N. F. WITT — *J. Amer. Chem. Soc.*, 68, 64 (1946).



Mesley și Houghton (187) au descris o formă amorfă și șase forme cristaline notate cu literele A—F; forma A a fost obținută prin încălzirea formelor B, D și F la 140°, iar formele B și C din A prin recristalizare din soluție etanol-isooctan, respectiv din soluție cloroformică.

După Kuhner-Brandstätter și Wunsch (193) sulfapiridina formează 7 modificații polimorfe, una dintre ele evidențiată numai în amestec binar cu sulfametoxidiazina.

Yang și Guillory (188) utilizând DTA, spectroscopia IR și difracția razelor X, au descris 5 forme polimorfe cristaline și o formă amorfă a sulfapiridinei; datele termice obținute de autori pot fi urmărite în tabela 31, iar în fig. 59, 60 sînt reprezentate curbele ATD și spectrele IR.

Tabela 31

Constante fizico-chimice la forme polimorfe ale sulfapiridinei

Formă poli-morfă	Recristalizat din	Temperatura de tranziție °C	Căldura de tranziție cal/mol	p.t. °C	Căldura de topire Kcal/mol	Entropie e.u.	
						tran-ziție	topire
I	Pulbere originală, apă fierbinte, acetonă, etanol-isooctan	—	—	192	$7,71 \pm 1,4\%$	—	16,6
II	n-Propanol	174—176 185—186	—	191	$7,42 \pm 2,1\%$	—	16,0
III	Isobutanol	179	—	189	$5,26 \pm 0,64\%$	—	11,4
IV	n-Butanol	endo 175 exo 176	—	191	$7,55 \pm 1,6\%$	—	16,3
V	Etanol	exo 129	$-517,5 \pm 2,3\%$	191	$8,08 \pm 2,1\%$	-1,29	17,4
VI	Topitură	exo 81	—	191	$7,56 \pm 3,0\%$	—	16,3

Forma VI este extrem de instabilă. Formele II, IV și V au spectre IR identice, iar formele IV și V și spectre de raze X similare. Pe baza p.t. și a spectrelor IR, forma I, II și III corespund cu formele I, III respectiv IV a lui Kuhnert-Brandstätter.

(193) M. KUHNERT-BRANDSTÄTTER, S. WUNSCH — *Mikrochim. Acta*, 1927, 1307 (1969).



### Sulfametazina (SM)

Mesley și Houghton (187) au descris o formă cristalizată și una amorfă a sulfametazinei, ale căror spectre IR au fost publicate de Hayden (194).

Folosind termomicroscopia ca metodă de cercetare, Kuhnert-Brandstätter indică existența a 4 modificatii polimorfe a căror obținere, în stare pură, probabil că nu a putut fi realizată.

După Yang și Guillory (188) sulfametazina prezintă două modificatii polimorfe. Forma I, recristalizată din metanol sau etanol, cu p.t.  $197^{\circ}$ , are căldura de topire  $7,84 \pm 3,9\%$  și entropia de fuziune 16,7. Prin triturare trece în forma II, care are p.t.  $196^{\circ}$ , căldura de topire  $7,55 \pm 2,1\%$  kcal/mol și entropia de topire 16,1 e.u.

Sunwoo și Eisen (195) au indicat o valoare de  $7,438 \pm 1,70$  kcal/mol pentru căldura de topire a sulfametazinei, similară cu cea calculată de autorii citați și un p.t. de  $198,5^{\circ}$  superior.

Spectrele IR ale sulfametazinei I și II se pot urmări în fig. 61.

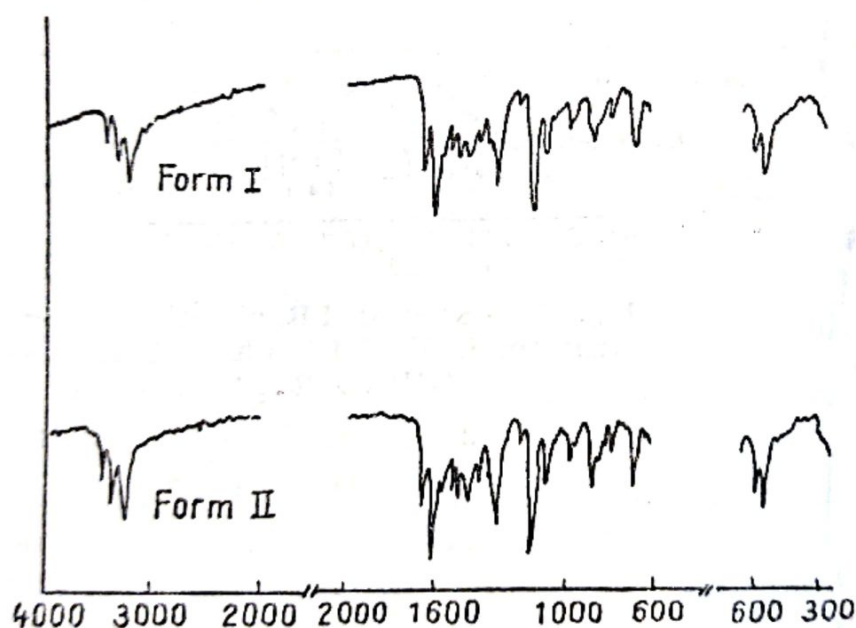


Fig. 61 — Spectrul I.R. al sulfamethazinei I și II (după YANG și GUILLORY, 188).

### Sulfamethoxipiridazina (SMP)

Kuhnert-Brandstätter și Wunsch (193) au obținut trei forme polimorfe ale sulfametoxipiridazinei, forma III cristalizând numai din preparate în contact cu sulfametoxidiazină.

Mesley și Houghton (187) au descris o formă amorfă A și una cristalizată B, obținută prin recristalizare dintr-un amestec de etanol și

(194) L. HAYDEN, O. R. SAMMUL, G. B. SELZER, J. CAROL — *J. Ass. Off. Agric. Chem.*, 45, 797 (1962).

(195) C. SUNWOO, H. EISEN — *J. Pharm. Sci.*, 60, 238 (1971).



iso-octan. Spectrele IR publicate de către Hayden și col. (194) și Chouteau și col. (195 a) în 1963, erau ale unui amestec al formei B și amorf.

După Yang și Guillory (188) sulfametoxipiridazina se întâlnește sub trei modificări polimorfe cristalizate, ale căror date termice, determinate de autori, se pot urmări în tabela 32, curbele DTA și spectrele IR în fig. 62, 63.

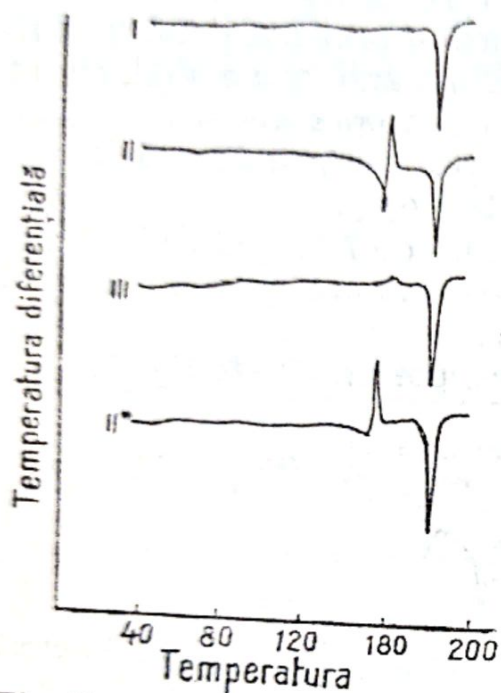


Fig. 62 — Termogramele diferențiale a formelor polimorfe ale sulfametoxipiridazinei; II\* N' acetil sulfametoxipiridazină (după YANG și GUILLORY, 188).

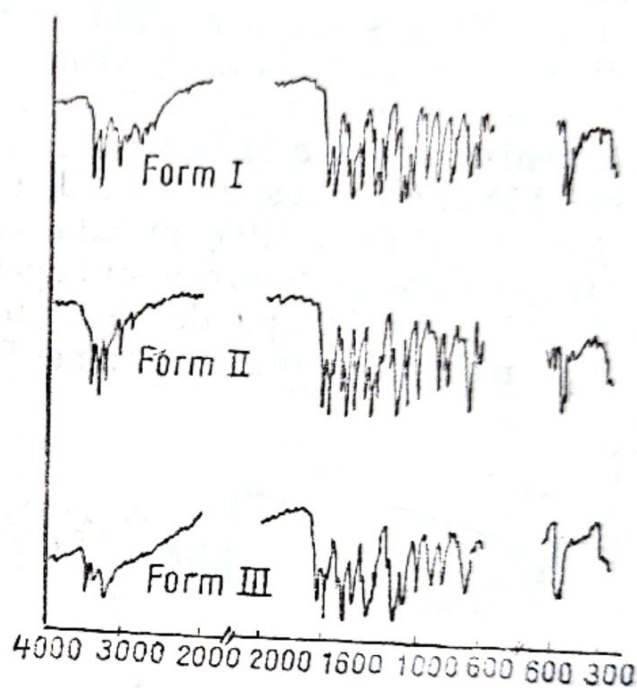


Fig. 63 — Spectrul I.R. al sulfmetoxipyridazinei I, II și III (după YANG și GUILLORY, 188).

Forma I constituie pulberea originală folosită în comerț și cristalele obținute din soluții metanolice, acetonice sau amestec de etanol-iso-octan și prezintă un spectru IR identic cu cel reprodus de către Chouteau și col. (195), și Hayden (189).

Forma II absoarbe căldură la 154° (picul endoterm la 154°) pe care o cedează pe măsură ce se transformă în forma I (picul exoterm de la 160°). Încălzită la 160° sau triturată energetic mai mult timp se transformă în forma I. Forma II\* a fost obținută de autori (188) prin recristalizarea N¹-acetilsulfametoxipiridazinei din n-butanol sau n-pentanol. Spectrele IR, diagramele de difracție la raze X cît și cromatogramele în strat subțire indică desacetilarea N¹-acetilsulfametoxipiridazinei și transformarea ei în sulfametoxipiridazină. Forma cristalină rezultată

(195 a) J. CHOUTEAU, G. DAVIDOVICS, P. DEFRETIN — *Ann. Pharm. Fr.*, 21, 487 (1963).



Tabela 32

Constante fizico-chimice la formele polimorfe ale sulfametoxipiridazinei

Formă poli-morfă	Recristalizat din	Temperatura de tranziție °C	Căldura de tranziție kcal/mol	p.t.	Căldura de topire kcal/mol	Entropie e.u.	
						tran-ziție	topire
I	Acetonă, metanol, etanol-isoctan	—	—	180	$6,91 \pm 2,4\%$	—	15,3
II	n-Butanol	endo 154	$1,59 \pm 4,5\%$	180	$6,82 \pm 1,4\%$	3,7	15,0
	n-Pentanol	exo 157	$-1,59 \pm 5,2\%$			3,7	—
III	Apă	exo 160	—	180	$6,09 \pm 1,1\%$	—	13,4
II*	n-Butanol	endo 149	$0,66 \pm 2,6\%$	181	$6,03 \pm 2,8\%$	1,6	13,3
	n-Pentanol	exo 153	$-0,76 \pm 4,7\%$		—	1,8	—

\* (N-acetilsulfametoxipiridazina dezacetilată recristalizată din n-butanol sau n-pentanol).

În urma acestui proces de desacetilare corespunde cu recristalizarea însăși a sulfametoxipiridazinei din aceiași solvenți cu toate că valorile căldurilor de tranziție și de fuziune ale formei II\* sînt oarecum mai mici decît cele corespunzătoare formei II, datorită prezenței unei anumite cantități de sulfametoxipiridazină în stare amorfă, așa cum se poate constata din datele privitoare la difracția la raze X.

Forma III prezintă un mic pic exoterm la 160° care nu a permis autorilor să calculeze căldura de tranziție. Spectrul IR și difracția la raze X ale formei III diferă complet de cele ale formelor I sau II.

#### Sulfisoxazolul (Sulfafurazol) (SIX)

Kuhnert-Brandstätter și Wunsch (193) au indicat din date termomicroscopice existența a două forme polimorfe ale sulfisoxazolului, care au fost confirmate de lucrările lui Yang și Guillory (188).

Forma I, obținută prin recristalizare din apă la temperatura ordinară, prezintă un pic endoterm la 145° (fig. 64), cu o căldură de tranziție de 294 cal/mol, are p.t. la 196°, căldura de topire  $7,46 \pm 0,9\%$  Kcal/mol, entropia de tranziție 0,7 și cea de topire 15,9 e.u.; prin simplă triturare se transformă în forma II mai stabilă.

Forma II a fost separată prin recristalizare din n-pentanol, are p.t. 196°, căldura de topire  $7,55 \pm 2,5\%$  kcal/mol. și entropia de topire 16,1 e.u.

Ținînd seama de ușurința de transformare a formei I în II ele au spectre IR și scheme de difracție la raze X, identice.



Tabela 32

Constante fizico-chimice la formele polimorfe ale sulfametoxipiridazinei

Formă poli-morfă	Recristalizat din	Temperatura de tranziție °C	Căldura de tranziție kcal/mol	p.t.	Căldura de topire kcal/mol	Entropie e.u.	
						tran-ziție	topire
I	Acetonă, metanol, etanol-isooctan	—	—	180	$6,91 \pm 2,4\%$	—	15,3
II	n-Butanol	endo 154	$1,59 \pm 4,5\%$	180	$6,82 \pm 1,4\%$	3,7	15,0
	n-Pentanol	exo 157	$-1,59 \pm 5,2\%$			3,7	—
III	Apă	exo 160	—	180	$6,09 \pm 1,1\%$	—	13,4
II*	n-Butanol	endo 149	$0,66 \pm 2,6\%$	181	$6,03 \pm 2,8\%$	1,6	13,3
	n-Pentanol	exo 153	$-0,76 \pm 4,7\%$		—	1,8	—

\* (N-acetilsulfametoxipiridazina dezacetilată recristalizată din n-butanol sau n-pentanol).

În urma acestui proces de desacetilare corespunde cu recristalizarea însăși a sulfametoxipiridazinei din aceiași solvenți cu toate că valorile căldurilor de tranziție și de fuziune ale formei II\* sînt oarecum mai mici decît cele corespunzătoare formei II, datorită prezenței unei anumite cantități de sulfametoxipiridazină în stare amorfă, așa cum se poate constata din datele privitoare la difracția la raze X.

Forma III prezintă un mic pic exoterm la 160° care nu a permis autorilor să calculeze căldura de tranziție. Spectrul IR și difracția la raze X ale formei III diferă complet de cele ale formelor I sau II.

#### Sulfisoxazolul (Sulfafurazol) (SIX)

Kuhnert-Brandstätter și Wunsch (193) au indicat din date termomicroscopice existența a două forme polimorfe ale sulfisoxazolului, care au fost confirmate de lucrările lui Yang și Guillory (188).

*Forma I*, obținută prin recristalizare din apă la temperatura ordinară, prezintă un pic endoterm la 145° (fig. 64), cu o căldură de tranziție de 294 cal/mol, are p.t. la 196°, căldura de topire  $7,46 \pm 0,9\%$  Kcal/mol, entropia de tranziție 0,7 și cea de topire 15,9 e.u.; prin simplă triturare se transformă în forma II mai stabilă.

*Forma II* a fost separată prin recristalizare din n-pentanol, are p.t. 196°, căldura de topire  $7,55 \pm 2,5\%$  kcal/mol. și entropia de topire 16,1 e.u.

Ținînd seama de ușurința de transformare a formei I în II ele au spectre IR și scheme de difracție la raze X, identice.



### Sulfametoxazolul (SMX)

Kuhnert-Brandstätter și Wunsch (193) utilizând termomicroscopia au identificat trei modificări polimorfe ale sulfametoxazolului, dintre care numai două au fost obținute în stare suficient de pură pentru a garanta studiul spectrelor lor IR.

Yang și Guillory (188) folosind DTA, spectroscopia IR și difracția razelor X la studiul polimorfismului sulfamidelor au obținut trei modificări cristaline ale sulfametoxazolului ale căror constante termice determinate de autori, sînt indicate în tabela 33, curbele DTA și spectrele IR în fig. 65, 66.

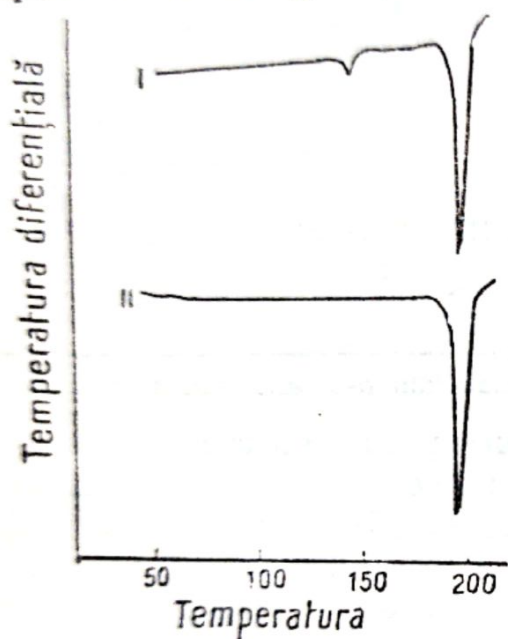


Fig. 64 — Termogramele diferențiale ale sulfisoxazolului I și II (după YANG și GUILLORY, 188).

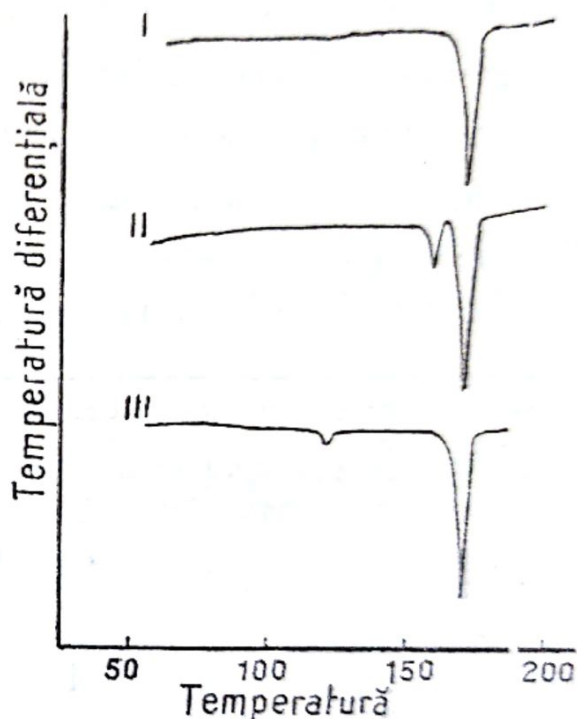


Fig. 65 — Termogramele diferențiale ale sulfametoxazolului I, II, III (după YANG și GUILLORY, 188).

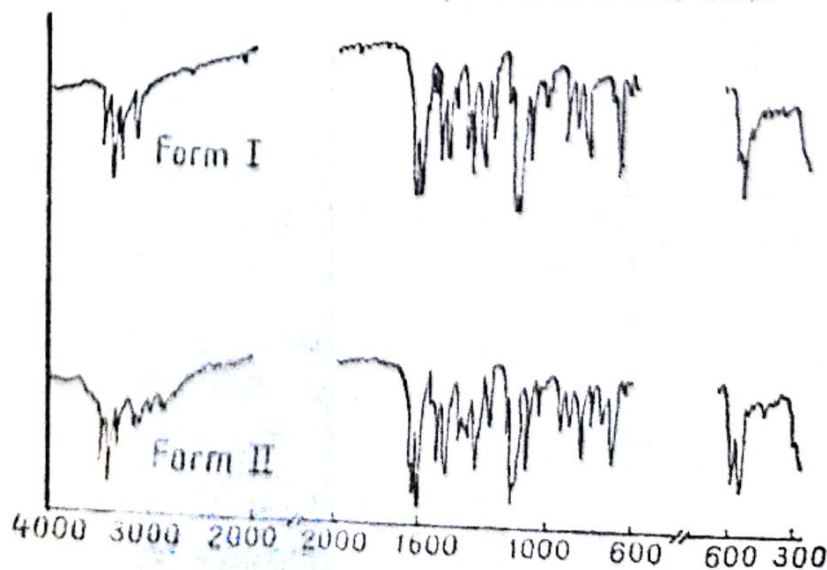


Fig. 66 — Spectrul I.R. a sulfametoxazol I și II (după YANG și GUILLORY, 188).



Tabela 33

## Constante fizico-chimice la forme polimorfe ale sulfametoxazolului

Formă poli-morfă	Recristalizat din	Temperatura de tranziție °C	Căldura de tranziție cal/mol	p.t.	Căldura de topire kcal/mol	Entropie e.u.	
						tran-ziție	topire
I	n-Butanol, acetona, metanol	—	—	170	$5,86 \pm 2,0\%$	—	13,2
II	Apă și uscare din acetona	166	—	170	$6,03 \pm 6,1\%$	—	13,6
III	Apă	123	$457 \pm 2,3\%$	170	$5,48 \pm 2,6\%$	1,1	12,4

Curba DTA a formei II prezintă un pic de tranziție endoterm la 166°, foarte apropiat de picul de topire de la 170°, care nu au permis autorilor să calculeze temperatura și căldura de tranziție.

Spectrul IR al formei II prezintă benzi mai puțin intense la 3300 și 3180  $\text{cm}^{-1}$  datorate vibrațiilor de valență a grupării (legăturii) N-H amidic (196) și benzi suplimentare la numere de undă inferioare 3080, 2990 și 1640  $\text{cm}^{-1}$ , comparativ cu forma I, unde ultima bandă nu apare. Diferențe au mai fost găsite la 1395, 1330 și 1150  $\text{cm}^{-1}$ .

Banda de la 1640  $\text{cm}^{-1}$  este atribuită de autori vibrației transversale N-H (196), iar cele de la 1330 și 1158  $\text{cm}^{-1}$  vibrațiilor de valență simetrică și asimetrică a legăturii S-O (197) ceea ce sugerează existența unei legături mai puternice N-H la forma II.

Încălzită la 164°, spectrul formei II devine identic cu cel al formei I.

Datele difracției razelor X asupra pulberilor respective indică unele asemănări ale celor două forme. Deși forma II poate fi transformată, aparent, în forma I, această transformare necesită însă o cantitate de energie mult superioară celei rezultate prin triturarea ei.

#### Sulfaethidolul (SE)

Kuhnert-Brandstätter și Wunsch (193) au indicat existența a trei modificatii polimorfe ale sulfaethidolului, dintre care cea de a treia a fost obținută numai într-un amestec binar cu sulfametizolul.

Yang și Guillory (188) au descris două modificatii polimorfe ale sulfaethidolului.

(196) K. ITO, K. SEKIGUCHI — *Chem. Pharm. Bull.*, 15, 420 (1967).

(197) G. SCHWENKER — *Arch. Pharm.*, 295, 753 (1962).



Curba DTA a formei I, fig. 67, izolată prin recristalizare din n-butanol sau n-propanol prezintă un pic endoterm la  $181^{\circ}$  corespunzător temperaturii de tranziție, de aproximativ 10 ori mai mare decât picul corespunzător punctului de topire de la  $187^{\circ}$ . Căldura de fuziune a formei I, are valoarea  $5,50 \pm 2,6\%$  kcal/mol, iar entropia de fuziune 11,9 e.u. (188).

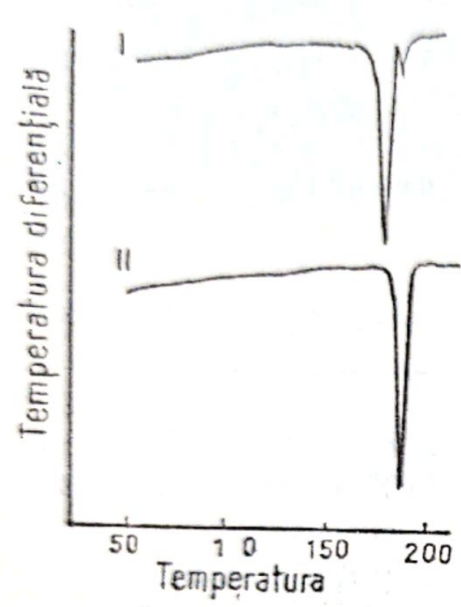


Fig. 67 — Termogramele diferențiale ale sulfaethidolului I, II (după YANG și GUILLORY, 188).

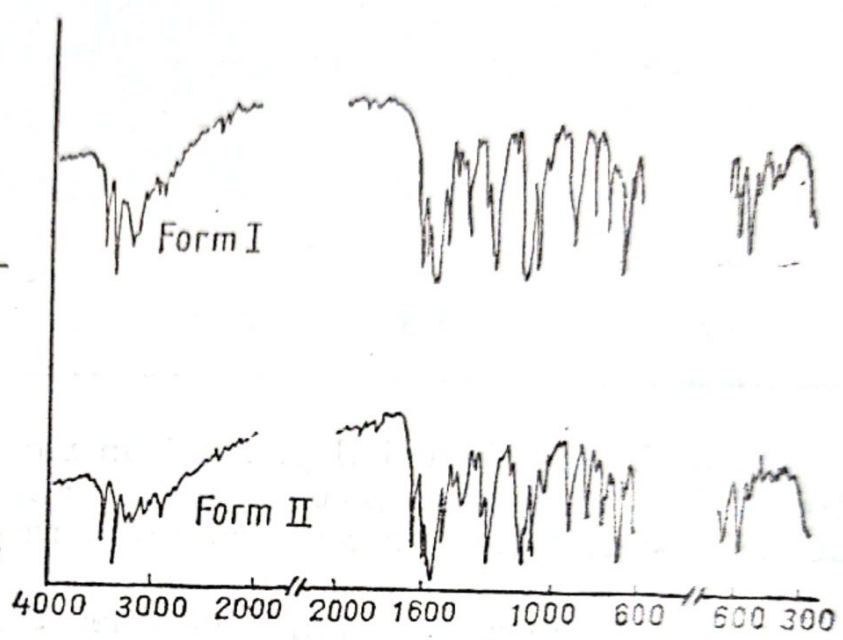


Fig. 68 — Spectrul I.R. al sulfaethidolului I și II (după YANG și GUILLORY, 188).

Forma II a fost obținută prin cristalizare din metanol sau etanol și prezintă următoarele valori ale constantelor termice: p.t.  $188^{\circ}$ , căldura de topire  $6,58 \pm 2,2\%$  kcal/mol și entropia de fuziune (topire) 14,3 e.u.

În spectrele IR ale celor două modificări polimorfe, fig. 68, se observă diferențe la  $3200\text{ cm}^{-1}$ , datorate vibrației de valență a legăturii N-H amidic,  $1630\text{--}1620$ ,  $1320\text{--}1270$  și  $1140\text{--}1120\text{ cm}^{-1}$ , atribuite vibrațiilor transversale a legăturii N-H și vibrațiilor simetrice și asimetrice a legăturii S-O (162, 163). De asemenea, diferențe se întâlnesc și în datele privind difracția la raze X a celor două forme.

Caracteristicile de topire și spectrele IR ale formelor polimorfe I, II, descrise de Kuhnert și Brandstätter, corespund cu formele II și I ale lui Yang și Guillory.

### Sulfametoxidiazina (Sulfametin, Bayrena) (SMD)

Svatek și col. (198) au indicat pentru prima dată în 1966 existența a două modificări polimorfe ale sulfametoxidiazinei. Mesley și col. (187) în 1967 au descris trei modificări cristaline și una amorfă. Mous-



tafa și col. (199) în 1971 au publicat metodele de preparare a trei modifi-  
cații polimorfe, doi solvați și o formă amorfă, pe care le-a studiat cu  
ajutorul spectrelor IR și a difracției razelor X.

Forma I, analoagă cu forma  $\alpha$  a lui Svatek, se obține prin cristali-  
zare din apă fierbinte sau prin încălzirea celorlalte forme la 150°.

Forma II se obține prin răcirea rapidă a unei soluții saturate în  
etanol.

Forma III a fost preparată prin cristalizare din metanol, isopro-  
panol, acetat de etil sau prin precipitare dintr-o soluție de acetonă prin  
adăugare de apă.

Formele IV și V sînt solvați și au fost obținute prin cristalizare din  
dioxan, respectiv din cloroform.

Forma amorfă a fost obținută prin răcirea topiturii celorlalte  
forme.

Formele polimorfe se pot transforma unele în altele prin: cristali-  
zare, încălzire, suspendare în apă sau măcinare.

Prin cristalizare într-un solvent corespunzător oricare din formele  
polimorfe se transformă unele în altele.

Prin încălzire la 150° toate formele polimorfe se transformă în for-  
ma I. Un procedeu similar a fost sugerat de către Mesley și Houghton  
în 1966 (187) în scop de identificare.

*Suspensia în apă*, un timp care variază în funcție de natura probei  
și dimensiunile particulelor, duce la transformarea tuturor formelor  
polimorfe în forma III.

Inițial formele IV, V și cea amorfă se transformă în forma I, care  
în timp trece în forma III. Transformarea formei II în III are loc în-  
tr-un timp scurt.

*Măcinarea uscată* duce la transformarea formelor polimorfe în for-  
ma III; ca fază intermediară a fost decelată forma I. Transformarea  
este mult accelerată dacă măcinarea se face sub apă.

Obținerea formelor polimorfe indicate de Svatek și col. în 1966  
(198), Mesley (187) sînt greu de reprodus.

Forma  $\alpha$  (p.t. 212°) preparată de către Svatek și col. (198) în 1966,  
printr-o cristalizare dintr-o soluție apoasă caldă prin agitare rapidă,  
este similară, pe baza spectrelor IR, cu forma I.

Forma  $\beta$  (p.t. 197°), obținută prin cristalizare dintr-o soluție satu-  
rată la temperatura camerei, sau din acetonă, este identică cu forma  
III, pe baza spectrelor IR.

După Moustafa și col. (199) toate formele au p.t. între 212—214°,

(198) E. SVATEK, E. KNABLOCH, Z. BUDESINSKY — *Ceskoslov. farm.*, 15,  
470 (1966), *Chem. Abst.*, 66, 9247, 98, 514 (1967).

(199) M. A. MOUSTAFA, A. R. EBIAN, SAID A. KHALIL, M. MOTAWI — *J.*  
*Pharm. Pharmacol.* (1971), 23, 868—874.



date care nu corespund cu cele ale lui Svatek și col. (198) care atribuiau formei  $\beta$  p.t. 197°.

Ca și în cazul altor sulfamide, spectrele IR în nujol ale sulfametoxidiazinei, indică existența unor asocieri a moleculelor prin legături de hidrogen intermoleculare, care ar implica gruparea de amină aromatică a unei molecule cu gruparea sulfonică a altei molecule. Existența unor astfel de legături se manifestă printr-o slăbire a frecvenței  $\nu$  (N-H) evidentă în spectrul IR al formei II (200). Benzile de absorbție corespunzătoare acestor vibrații apar la frecvențe sub 3275, 3365  $\text{cm}^{-1}$  în spectrul formei II, comparativ cu 3345, 3458  $\text{cm}^{-1}$  pentru forma I.

Existența în spectrul IR al formelor IV și V a unei bande intense la 1253  $\text{cm}^{-1}$ , una la 1120  $\text{cm}^{-1}$  și alta și mai intensă la 755  $\text{cm}^{-1}$ , sugerează existența acestora sub formă de solvați cu dioxan, respectiv cu cloroform. O observație similară a fost descrisă de către Mesley din 1965 (201) și de către Cords (202) în 1953 la aducții unor steroizi cu cloroform.

Multe diferențe în spectrul IR al formelor cristaline apar în regiunea „amprentelor digitale”. Deși corelarea acestor diferențe cu modul de asociere dintre molecule în rețeaua cristalină a diferitelor forme este destul de dificilă, totuși dovezile existente confirmă părerile lui Mesley și Houghton (1967) (187), Svatek și alții (1966) (198) care au exclus tautomeria amidimidă ca urmare a diferențelor existente în spectrele IR ale diferitelor forme cristaline ale sulfametoxidiazinei.

Studiul comparativ al vitezei de dizolvare al diferitelor forme cristaline a arătat diferențe însemnate în viteza de solubilitate și solubilitatea formelor I, III, IV și V pe de o parte și forma II și cea amorfă pe de altă parte (fig. 69).

Spectrele IR au confirmat transformarea diferitelor forme în forma III. Diferențele de entropie calculate la solubilizarea formelor II și III ( $\Delta H = -6530$  cal/mol pentru forma III și  $-5111$  cal/mol pentru forma II) ar putea fi atribuită de asocierea moleculelor prin legături de hidrogen intermoleculare (202).

Pe baza studiului întreprins, Moustafa și col. (199) recomandă că forma II, metastabilă, cu solubilitatea cea mai mare în apă este cea mai indicată să fie utilizată în farmacie. Transformarea formei II în forma III, stabilă în apă, cu cea mai mică solubilitate, constituie un

(200) L. J. BELLAMY — *The Infrared Spectre of Complex Molecules*, p. 248, London (1964).

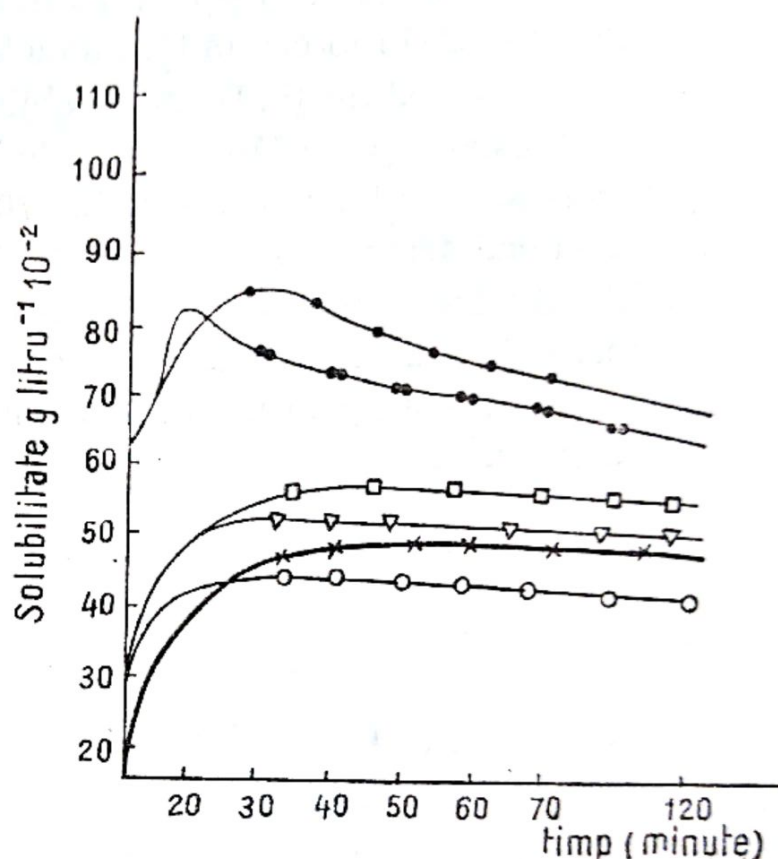
(201) R. J. MESLEY — *Chem. Ind.*, 1594, (1965).

(202) H. CORDS — *J. Am. Chem. Soc.*, 75, 5416 (1953).



factor important în aprecierea stabilității sale chimice și a disponibilității biologice. Forma I ar putea constitui, după autorii citați, un material de referință corespunzător pentru identificarea sulfametoxidiazinei I. De altfel în preparatele comerciale studiate de către autorii citați, tablete și suspensii, a întâlnit forma I sau un amestec al formei I cu III.

Fig. 69 — Solubilitatea sulfametoxidiazinei în HCl 0,1n (x = forma I; ● = forma II; o = forma III; □ = forma IV; △ = forma V; oo = forma amorfă).



#### Tolbutamida (TA)

Simmons și col. (204) au descris existența a două modificări polimorfe ale tolbutamidei, pe care le-a notat cu A și B.

*Forma A* a fost obținută în felul următor: se dizolvă 25 g tolbutamidă în 50 ml benzen fierbinte; se adaugă 25 ml hexan cald și se lasă să cristalizeze la rece. Cristalele prismatice obținute sînt spălate, după filtrarea soluției, cu un amestec de benzen-hexan 1 : 1, rece. Se obțin 24,3 g polimorf A, cu p.t. 127—128°.

Același compus a fost obținut de autori și prin dizolvarea a 108 g tolbutamidă în 1 l apă și 40 ml amoniac concentrat, adăugînd soluției 40 ml acid acetic în 400 ml apă, picătură cu picătură și agitînd. Precipitatul format se spală cu apă și se usucă în vid, obținînd 106 g.

(203) F.R. ed. a VIII-a, Ed. medicală (1968).

(204) D. L. SIMMONS, R. J. RANZ, N. D. GYANCHANDANI, P. PICOTTE — *Canad. J. Pharm. Sci.*, 7, 4, 121 (1972).



Pe baza studiului întreprins de autori cu ajutorul spectrelor IR, a analizei termice diferențiale și a spectrului de difracție la raze X, asupra cristalelor obținute prin metodele descrise, rezultă că se obține același produs, deși forma cristalelor este diferită.

Forma B se obține prin dizolvarea a 20 g tolbutamidă într-o soluție fierbinte de alcool (40 ml) și apă (20 ml) și cristalizare din soluție. Are p.t. 126—128°C și reprezintă forma metastabilă.

Trecerea de la modificarea B, metastabilă, la modificarea A, stabilă, se face prin încălzire peste 110°. Spectrele IR de raze X și termogramele polimorfilor A și B sînt diferite (fig. 70, 71), polimorful B prezentînd un punct endoterm la 113°.

Solubilitatea lor în apă și într-un mediu intestinal artificial, sînt asemănătoare (fig. 72). În mod analog se comportă și absorbția lor în organism, determinată prin măsurarea concentrației lor în ser și determinarea glicemiei.

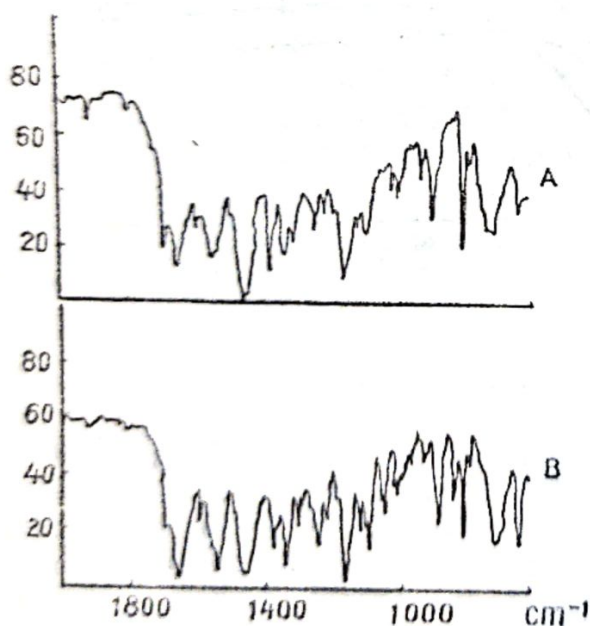


Fig. 70 — Spectrul I.R. a formelor polimorfe A și B ale tolbutamidei, în Nujol (după SIMMONS și col., 204).

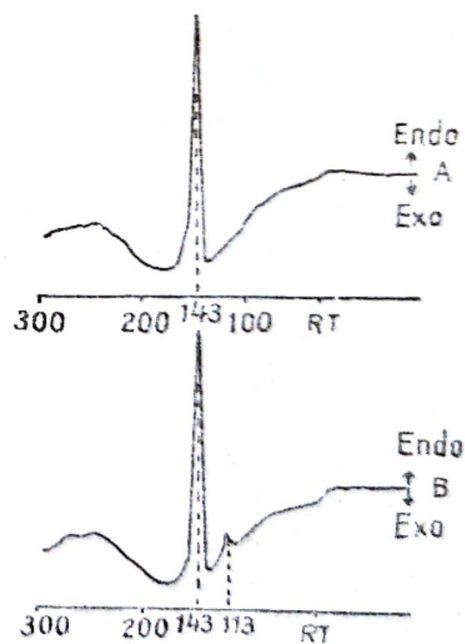


Fig. 71 — Termogramele polimorfilor A și B ai tolbutamidei (după SIMMONS, 204).

Din date publicate în literatura de specialitate privind polimorfismul sulfamidelor și mai ales din cele ale lui Yang și Guillory (188), reiese că diferențele principale care apar în spectrele IR ale diferi-



telor modificării polimorfe ale aceluiași compus sînt situate în regiunea vibrațiilor de valență a grupărilor  $-NH_2$  și  $NH$  și a vibrațiilor de valență simetrice și asimetrice a grupării  $-SO_2$ .

Numărul mare al formelor polimorfe în clasa sulfamidelor se datorește, după majoritatea autorilor, posibilităților diferite de asociere a moleculelor prin legături de hidrogen intermoleculare care ar implica atît atomii de hidrogen  $N_4$  al grupării aminice cît și atomul de hidrogen de la atomul de azot  $N_1$  al grupării sulfonamidice substituie. La modificările polimorfe stabile legăturile de hidrogen sînt mai puternice (206).

Structura cristalină a unor forme polimorfe ale sulfamidelor bazate pe difracția cu neutroni și cu raze X, ca cele ale sulfanilamidei (174), sulfatiazolului (186) indică existența unor astfel de legături de hidrogen. Așa de ex. sulfanilamida formează cristale ortorombice cu opt molecule în fiecare celulă elementară.

Fiecare moleculă, așezată în straturi paralele cu axa cristalografică  $c$ , formează legături de hidrogen cu alte patru molecule din același strat prin intermediul a două legături de hidrogen mai puternice (2,94 Å) și două legături de hidrogen foarte slabe (3,12 Å) de tip  $NH \cdots O$ . Legăturile mai puternice formează un lanț de molecule în direcția  $X$ , straturile de molecule fiind legate între ele prin intermediul legăturilor mai lungi (3,06 Å), de tip  $NH \cdots O$  cu energii inferioare (174).

$\beta$ -sulfanilamida și  $\gamma$ -sulfanilamida, ale căror structuri cristaline au fost determinate de către Alléaume și Decap (205) formează

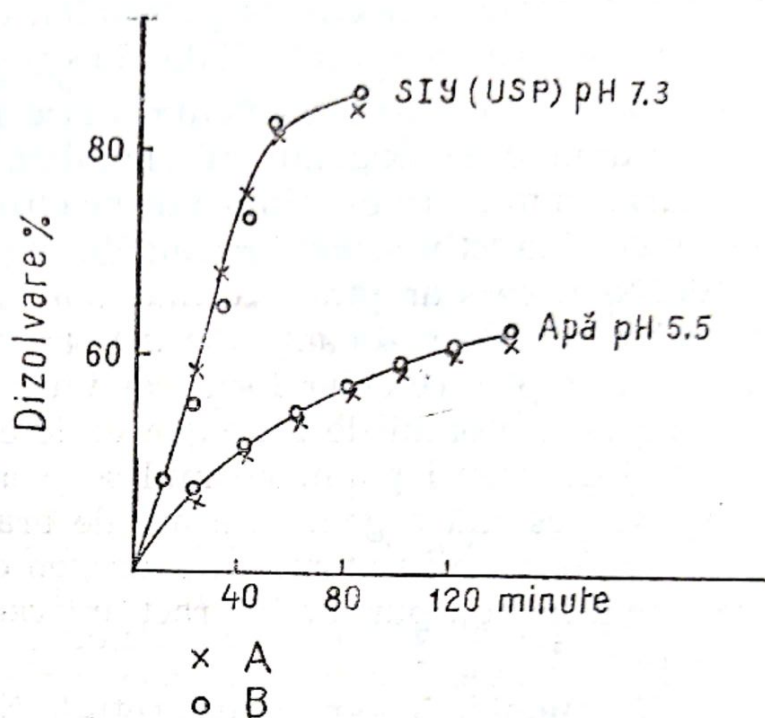


Fig. 72 — Curbele de solubilitate a polimorfiilor A și B ai tolbutamidei (după SIMMONS și col., 204).

(205) M. ALLÉAUME, J. DECAP — *Acta Cryst.*, 18, 731 (1965); 19, 934 (1965).  
 (206) M. KUHNERT-BRANDSTÄTTER, F. BACHLEITNER-HOFFMANN — *Sci. Pharm.*, 39, 15 (1971).



cristale monocline în care celula elementară este constituită din patru molecule.

Substituirea unui atom de hidrogen de la atomul de azot  $N_1$  înfluențează steric și electronic pe celălalt atom de hidrogen care poate participa la formarea legăturii de hidrogen.

Grupele funcționale cu volum mare împiedică apropierea hidrogenului amidic de oxigenul sulfonamidic al moleculei învecinate; ele pot mări sau micșora densitatea de electroni a azotului amidic datorită unui efect inductiv sau de rezonanță afectînd astfel tăria legăturilor de hidrogen ce s-ar putea forma (188). Ansamblul efectelor sterice, inductive sau de rezonanță ale grupărilor funcționale pot, în unele cazuri, să împiedice chiar formarea unor legături de hidrogen în care este implicat atomul de hidrogen amidic al sulfamidelor substituie. În astfel de cazuri polimorfismul se poate întîlni totuși, în cazul în care este posibilă o gamă variată de aranjamente ale legăturilor de hidrogen formate de atomii de hidrogen de la atomul  $N_4$  sau dacă pot avea loc diferite tipuri de interacțiuni van der Waals între moleculele de sulfamidă.

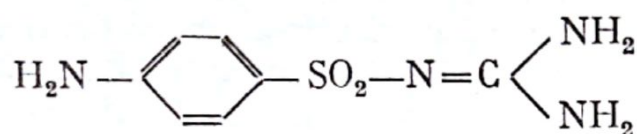
Sulfacetamida, cu gruparea acetyl la  $N_1$ , care mărește mult aciditatea celuilalt atom de hidrogen al funcției amidice, comparativ cu sulfanilamida, nu prezintă modificării polimorfe, absența acestora poate fi atribuită, probabil, formării unor legături de hidrogen puternice prin intermediul hidrogenului amidic. La absorbția unei cantități suficiente de energie pentru a rupe legăturile de hidrogen existente are loc deformarea cristalului, urmată de topirea sulfacetamidei. Atît p.t. ( $183^\circ$ ) cît și căldura de topire  $5,35 \text{ kcal/mol}$  a sulfacetamidei sînt mai ridicate decît parametrii corespunzători sulfanilamidei,  $166^\circ$  și  $5,27 \text{ kcal/mol}$ .

De altfel în clasa sulfamidelor s-a constatat că substanțele care nu prezintă modificării polimorfe au p.t. și călduri de topire superioare compuşilor care au modificării polimorfe.

Importanța contribuției atomilor de hidrogen de la atomul de azot  $N_1$  în polimorfismul sulfamidelor poate fi observată în cazul sulfazolului, sulfametoxipiridazinei, care prezintă mai multe modificării polimorfe, în timp ce la derivații acetilați corespunzători polimorfismul nu se întîlnește (188). Deși existența hidrogenului amidic este deosebit de importantă în existența polimorfismului sulfamidelor, totuși prezența sa nu este indispensabilă. Așa de exemplu sulfacetamida sodică și sulfaguanidina prezintă modificării polimorfe. În primul caz la formarea legăturilor de hidrogen ar participa atomii de hidrogen de la azotul  $N_4$  din gruparea paraaminică.



În cazul sulfaguanidinei, cu structura sa moleculară simetrică (172), cu trei grupe amino libere, mărește mult numărul posibilităților de formare a legăturilor de hidrogen. Așa cum s-a arătat, sulfaguanidina formează patru modificări polimorfe și un solvat.



În cazul sulfabenzamidei, participarea grupării carbonil la formarea legăturii de hidrogen este mai mare comparativ cu celelalte grupe, ca urmare a unei delocalizări probabile a electronilor de la nucleul benzenic la oxigenul carbonilic. De altfel banda de absorbție a grupării carbonilice suferă în acest caz o deplasare către frecvențe mai mici ( $1680 \text{ cm}^{-1}$ ) și își modifică și forma (188).

Este interesantă comportarea sulfametizolului și sulfaetidolului, sulfamide, care diferă între ele numai prin natura radicalului metil, respectiv etil de la nucleul  $\text{N}_1$  substituit.

Primul nu prezintă forme polimorfe suficient de stabile care să permită caracterizarea lor, în timp ce sulfaetidolul prezintă două modificări polimorfe. Punctul de topire mai ridicat al sulfametizolului  $257^\circ$  comparativ cu cel al sulfaetidolului,  $187^\circ$ , implică o structură mai compactă a rețelei cristaline a primului compus. Exemplul de mai sus ne arată că este dificilă prevederea existenței formelor polimorfe a unor substanțe numai pe baza analogiei și asemănării structurilor lor chimice.

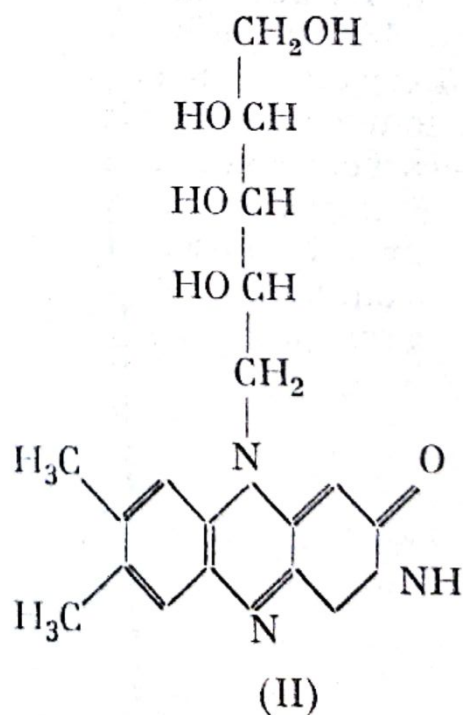
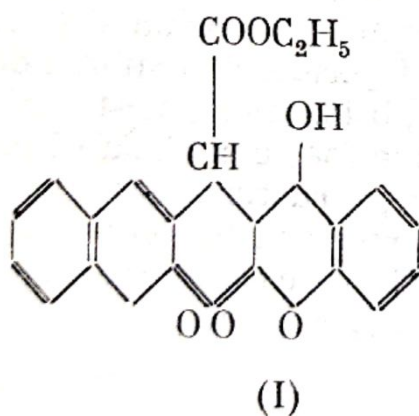
În studiul lor detaliat privitor la polimorfismul sulfamidelor, Yang și Guillory (188) au arătat că  $\text{N}_1$ -acetilsulfametoxipiridazina și unele modificări cristaline ale sulfabenzamidei, sulfapiridinei și sulfaetidolului au o comportare termică caracteristică substanțelor „plastic cristaline” — caracterizată prin entropii de fuziune foarte mici, sub 5 e.u. În astfel de cazuri, imediat înainte de topire, structura cristalină a acestor compuși este asemănătoare cu structura stării lichide; pentru distrugerea completă a rețelei cristaline, în astfel de cazuri, este nevoie numai de un mic procent suplimentar de stare dezordonată.



# 8.

## POLIMORFISMUL ALTOR SUBSTANȚE MEDICAMENTOASE

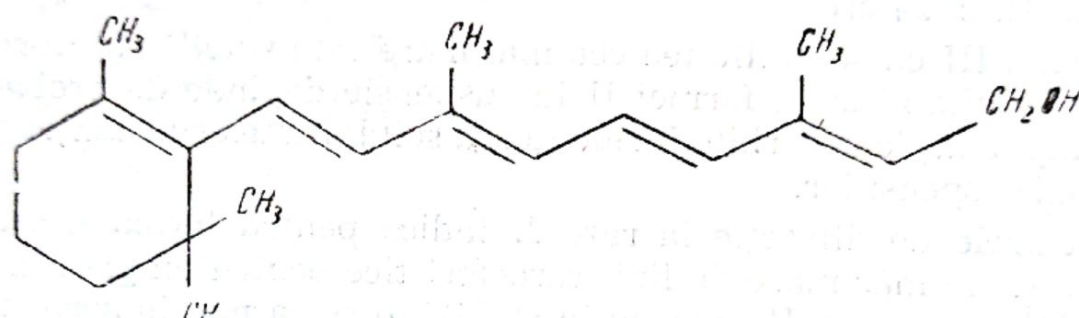
*Tromexan*. (Aethylbiscumacetat) bis- (4 -hidroxicumarinil)-etil-3-acetat de etil (I), anticoagulant de sinteză, este pulbere cristalină, albă-gălbuie, cu gust amar, care prezintă fenomenul de dimorfism. Modificația polimorfă I este stabilă, are p.t. 177—182° și o solubilitate de 8,9 mg/100 ml la 20° și pH 3,8. Modificația II este metastabilă, cu p.t. 153—160°C și are o solubilitate determinată în aceleași condiții, superioară, de 15,3 mg/100 ml (181).





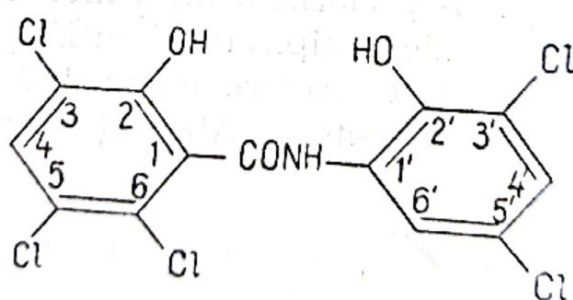
**Riboflavina.** 6,7-dimetil-9 (D-11-ribitol) izoaloxazina (II) sau lactoflavina, vitamina B<sub>2</sub>, pulbere cristalină, galben-portocalie, insolubilă în apă (1 : 8000), alcool, eter, cloroform, prezintă trei modificări cristaline: I cu p.t. 291—293°, II p.t. 278 și III p.t. 283°C. Solubilitatea lor în apă la 25°C este de 60, respectiv 80 și 1200 mg/l (207).

**Vitamina A (Retinol)** 3,7-dimetil-9-(2,6,6-trimetil-1-ciclohexan-1-il)-2,4,6,8-nonatetraen-1-ol, formează cristale prismatice, galbene din oxid de propilen sau eter de petrol, cu p.t. 62-64°. Este insolubilă în apă, solubilă în alcool absolut, metanol, cloroform, eter, glicerol și are o acțiune antixeroftalmică, de protecție a epitelilor.



Acidul vitaminei A formează două modificări polimorfe: cristale monocline, metastabile care se transformă la 120°, ireversibil, în cristale tricline cu p.t. 180°C. Parametrii celulei elementare au valorile :

$a = 8,04$ ;  $b = 28,49$ ;  $c = 5,996$  Å;  $\alpha = 50^\circ 58'$ ;  $\beta = 71^\circ 38'$ ;  $\gamma = 95^\circ 7'$ ;  $d = 1,09$  g/cm<sup>3</sup> (208).



**Oxyclozanida** sau 2,2'-dihidroxi-3,3', 5,5', 6-pentachlorobenzanilida, cristale cu p.t. 209—211°, cu acțiune antihelmintică, formează 3 modificări polimorfe, caracterizate cu ajutorul spectroscopiei IR, difracției razelor X și DSC de către Pearson și col. (209).

(207) L. KROWCZYNSKI — *Farm. Polska*, 27, 12, p. 931 (1971).

(208) C. H. STAM, H. CAROLINA, MAC. GILLORRY — *Acta Cryst.*, 16, 62 (1963).

(209) J. T. PEARSON, G. VARNEY — *J. Pharm. Pharmacol.*, 25 Suppl., p. 62—70 (1973).



Prepararea modificațiilor polimorfe s-a făcut prin răcirea lentă dintr-un volum mare de soluție apoasă fierbinte, răcire rapidă, precipitare prin adăugare de apă și uscarea cristalelor la 60°.

Precipitarea lentă favorizează formarea formei I iar cea rapidă a formei II.

Solubilitatea în apă a formelor polimorfe variază în ordinea: forma III > forma II > forma I. Astfel solubilitatea polimorfului III este de aproximativ 1,5 ori mai mare decât a formei II și de aproximativ 4 ori mai mare decât a formei I. Solubilitatea în p.p.m. în 0,1% g/v Tween 80, este de aproximativ 28 pentru polimorful I, 73 pentru II și 109 pentru III, în 24 ore.

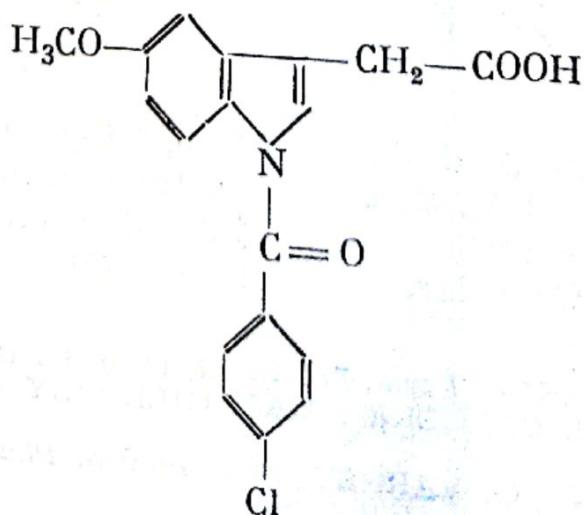
Forma III cu solubilitatea cea mai mare este stabilă sub formă de suspensie. Stabilitatea formei II în suspensie depinde de proba folosită; impuritățile adsorbite influențează solubilitatea substanței și stabilitatea suspensiilor.

Spectrele de difracție la raze X indică pentru forma I, cea mai stabilă, un număr mare de linii caracteristice pentru un grad înalt de cristalinitate, forma II, mai puțin stabilă, o rețea mai imperfectă, iar pentru forma III o stare intermediară.

Spectrele IR indică diferențe în special în regiunea 1100—1350  $\text{cm}^{-1}$ .

Căldurile de fuziune determinate prin DSC ( $\text{KJ mol}^{-1}$ )  $1^\circ \text{ min}^{-1}$  și  $8^\circ \text{ min}^{-1}$  sînt de ordinul 43, respectiv 44,7 pentru forma I, 41 respectiv 40 pentru forma II și 32,37 respectiv 36,01 pentru forma III.

**Indometacin.** Acidul 1-(p-clorbenzoil)-5-metoksi-2-metilindol-3-acetic), medicament analgezic, antipiretic și antiflogistic, bine resorbit pe cale orală, formează cristale incolore, cu p.t. 153—154, insolubile în apă, solubile în eter, alcool, acetonă. Absorbție maximă în etanol la 230, 260 și 319 nm.





Indometacinul prezintă patru modificări polimorfe și pseudopolimorfi nestoechiometrici (209 a).

Forma I cu p.t.  $160^{\circ}\text{C}$  și forma II cu p.t.  $154^{\circ}\text{C}$  pot fi ușor izolate în formă pură din topituri și din solvenți (etanol, acid acetic glacial, acetat de etil, dimetilformamidă).

Forma III cu p.t.  $148^{\circ}\text{C}$ , a fost pusă în evidență prin încălzirea la  $110^{\circ}$ — $115^{\circ}$  a dispozitivului Köfler. Forma IV cu p.t.  $134^{\circ}\text{C}$ , poate fi izolată în stare pură din topitură și metanol la cald.

Spectrele IR ale formelor I, II și IV și a solvaților sînt net diferite și pot servi la identificare.

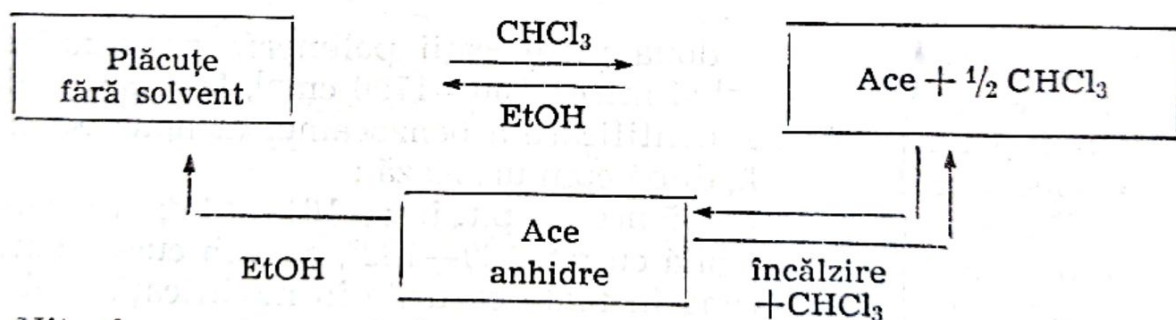
Solubilitățile în apă ale diferitelor modificări scad cu creșterea p.t., forma termodinamic cea mai puțin stabilă avînd solubilitatea maximă.

Eritromicina formează un solvat prin cristalizare din acetonă și cloroform, care pierde cu ușurință solventul la expunere la aer (210), iar gramicidina un solvat cu acetona pe care-l pierde la uscare (211).

#### Nitrofurmentona

Borka și col. (212) au obținut, sub formă de ace, o formă solvatată a nitrofurmentonei, solvatată cu  $\frac{1}{2}$  mol. cloroform, care prin încălzire la  $105^{\circ}$  se desolvatează și devine anhidră, sub formă de ace.

Nitrofurmentona comercială se întîlnește sub formă de plăcuțe anhidre. Între cristalele în formă de plăcuțe și ace solvate și cristalele solvate cu  $\frac{1}{2}$  moleculă de cloroform există următorul ciclu de transformări.



Nitrofurmentona sub formă de ace nesolvate, anhidră, prezintă cea mai redusă solubilitate în apă (30—40 mg/100 ml în 24 ore); solubilitatea forme solvate este de 50—60 mg/100 ml, iar a plăcuțelor lipsite de solvent de 60—70 mg/100 ml. În alcool cea mai ridicată solubilitate se întîlnește la forma solvatată cu 0,5 moli cloroform, după care urmează acele anhidre, iar plăcuțele prezintă solubilitatea minimă.

(209 a) L. BORKA — *Acta Pharm. Suecica*, vol. 11, 3, p. 295 (1974).

(210) H. A. ROSE — *Anal. Chem.*, 26, 938 (1954).

(211) P. E. OLESEN, I. SZABO — *Nature*, 183, 749 (1959).

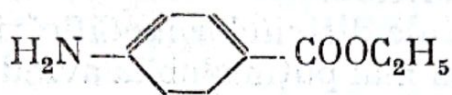
(212) L. BORKA, P. R. KRISTIANSEN, K. BACKE-HANSEN — *Acta Pharm. Suecica*, 9, 573 (1972).



Difractograma de raze X a formei nesolvate prezintă diferențe față de forma solvatată, cu 0,5 moli cloroform, în timp ce spectrele IR ale formei nesolvate și solvate sînt similare, exceptînd benzile de absorbție mult mai slabe ale cloroformului ( $750\text{ cm}^{-1}$ ).

#### Picratul de benzocaină

Anestezina sau benzocaina (p-aminobenzoatul de etil), este o pulbere cristalină, incoloră, cu gust amar, p.t.  $88-92^\circ$ , insolubilă în apă (1 : 2500), ușor solubilă în alcool, eter, cloroform, cu acțiune anestezică locală.



Picratul de benzocaină cu p.t.  $129-132^\circ$  este folosit de unele farmacopei, ca de exemplu cea nordică (1963) ca test de identificare a benzocainei. După indexul Merck ed. 8 din 1968, p.t. al picratului de benzocaină este  $134^\circ$ .

Nielsen și Borka (213) au arătat că picratul de benzocaină, încălzit timp de 2 sau mai multe ore la  $105^\circ\text{C}$ , se transformă într-o altă modificare polimorfă, mai stabilă, cu p.t.  $162-163^\circ$ . Picratul de benzocaină cu p.t.  $129-132^\circ\text{C}$  reprezintă o formă polimorfă metastabilă; în stare pură această modificare se topește la  $132-133^\circ$  și rămîne topită atît timp cît se menține această temperatură. Resolidificată se topește la  $162^\circ$ .

Spectrele IR ale celor două modificări polimorfe prezintă deosebiri mai ales la  $3500\text{ cm}^{-1}$  și între  $1500-1700\text{ cm}^{-1}$ , fapt care a dus la modificarea testului de identificare a benzocainei în noua ediție a farmacopeei nordice (1973), după cum urmează :

— „Picratul de benzocaină are un p.t. între  $161-164^\circ$ ; el formează și o modificare metastabilă cu p.t.  $129-132^\circ$ , care în cursul determinării p.t. nu se transformă în toate cazurile în modificarea stabilă, cu p.t. ridicat“.

Reluînd cercetările efectuate asupra dimorfismului picratului de benzocaină, Borka și Kuhner—Brandstätter (213 a) au studiat în topitură și în soluție sistemul benzocaină-acid picric. Amestecul echimolecular conține 4 forme polimorfe; se formează în același timp un picrat dimorf, enantiotrop, notat de autori cu A și B, cu punct de topire neomogen, care conține 2 moli benzocaină: 1 mol acid picric.

Modificația A este stabilă la temperatură joasă față de B, stabilă la temperatură ridicată față de A; punctul de tranziție este la  $111^\circ\text{C}$ .

(213) T. K. NIELSEN, L. BORKA — *Acta Pharm. Suecica*, 9, 503 (1972).

(213 a) L. BORKA, M. KUHNERT-BRANDSTÄTTER — *Arch. Pharmaz.*, 307, 5, 377—384 (1974).



Cristalizarea spontană la 90°C a picratului de benzocaină echimolecular duce la formarea a trei modificății polimorfe, sub formă de sferuleți, după cum urmează :

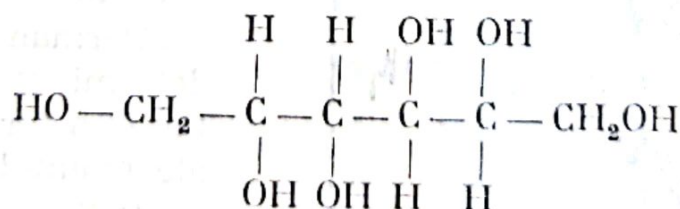
- forma polimorfă I apare foarte rar spontan din topitură; se obține prin însămînțarea topiturii la 140°; este forma stabilă cu p.t. 162°.
- forma polimorfă II, cu p.t. 128°; sferuleți netezi, incolori.
- forma polimorfă III, cu p.t. 125°; sferuleți cu formă neregulată colorați în brun-gălbui, inițial stabili în etanol.
- forma polimorfă IV, cu p.t. 125°; sferuleți sub formă de ace fine, colorați în brun, complet solubili în etanol, care se diferențiază greu de cei ai formei III. Modificația III apare însă din cristale reziduale prin răcirea lentă a topiturii sub formă de plăcuțe, sau chiar spontan prin răcirea lentă a topiturii la aproximativ 115° sub formă de plăci. Modificația IV cristalizează prin răcirea lentă a topiturii sub formă de sferuleți fibroși, sau sub formă de ace.

Prin cristalizare din solvenți nu s-au separat decât formele I și II, cu p.t. mai mari cu 1—2°, comparativ cu aceleași forme izolate din topitură. Din solvenți apoși cristalizează monohidratul. Prin uscarea cristalelor aproximativ 5 minute la 105°, majoritatea lor prezintă p.t. al formei II, iar după 60 minute predomină forma I.

În figurile 73 și 74 sînt reproduse după autorii citați spectrele IR ale hidratului și modificățiilor polimorfe I—IV ale picratului de benzocaină.

Spectrele modificățiilor I și II, cristalizate din topitură sau solvenți sînt identice, cu excepția hidratului. Se observă astfel diferențieri nete, datorate grupării carbonil pentru cele trei modificății care apar la 1698 respectiv la 1688, 1708 și 1731  $\text{cm}^{-1}$  pentru modificățiile I, II, III și IV.

*D-Manitol*, pulbere cristalină albă, gust dulce, ușor solubilă în apă, foarte puțin solubilă în alcool, metanol, practic insolubilă în eter.



Este utilizat în perfuzii intravenoase în soluții apoase 5—20% în explorarea funcțiilor renale, diuretic în diferite oligo-anurii, în sindromonefrite, oedeme cerebrale, hipertensiune oculară și adjuvant al unor substanțe medicamentoase buvabile, injectabile sau excipient în comprimate (214).

(214) Pro Pharmacopeea, *Annal. pharm. fr.*, 31, 9—10, 635 (1973).



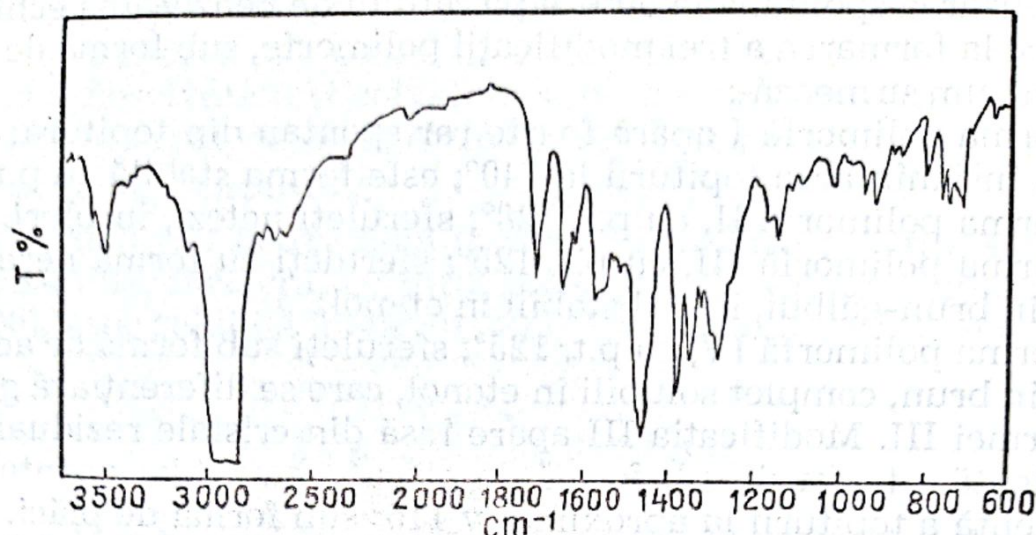


Fig. 73 — Spectrul I.R. al hidratului picratului de benzocaină (după BORKA și col. 213 a).

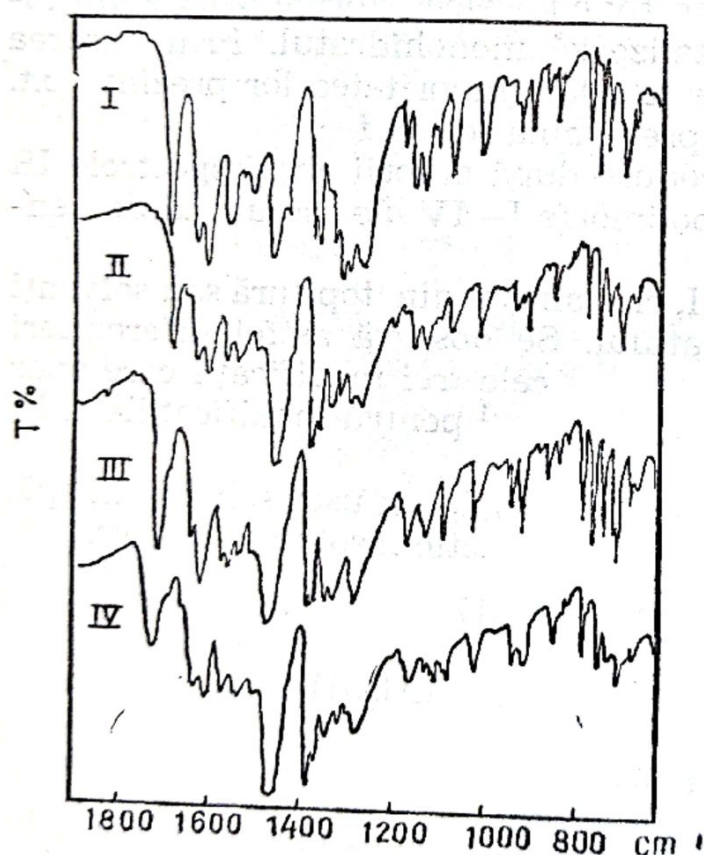


Fig. 74 — Spectrul I.R. al formelor polimorfe ale picratului de benzocaină echimolecular (după BORKA și col., 213 a).

Se cunosc 6 modificări polimorfe, notate cu  $\alpha$ ,  $\alpha'$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $k$  și  $j$ .

Forma  $\alpha$  se obține prin cristalizare înceată din alcool 96°, cea  $\alpha'$  prin evaporarea unei soluții în alcool absolut,  $\beta$  prin cristalizare din soluție hidroalcoolică,  $\gamma$  prin răcire rapidă a unei soluții hidroalcoolice 1:1 iar  $k$  prin evaporare a unei soluții de manitol și acid boric în metanol.

Berman și col. (215) au determinat structura cristalină a formelor  $\alpha'$ ,  $\beta$  și  $\gamma$  ale manitolului.

Polimorfismul este întâlnit la multe alte substanțe medicamentoase, așa cum se poate constata din tabela 34.

(215) H. M. BERMAN, G. A. JEFFREY, R. D. ROSENTEIN — *Acta Cryst.*, B 24, 442 (1968).



Tabela 34

Polimorfismul altor substanțe medicamentoase

Denumirea chimică	Forme polimorfe	p.t.	Bibliografie	
1	2	3	4	5
Amitriptilen-clorhidrat	Clorhidrat de 3-(10, 11-Dihidro-5-H-dibenzo [a, d] cicloheptan-5-iliden)-N,N-dimetilpropilamin	3	II 187—189 III 170	217
Clormipramin clorhidrat	Clorhidrat de 3-Clor-5-(3-dimetilaminopropil) 10, 11-dihidro-5H-dibenz(b, f)azepin	3	II 187—189; III 175—179	217
Clorphenesin carbamat	(3-(p-Clorfenoxi-2-hidroxi-propil carbamat)	3	II 74—75; III 63	217
Clormethiazol etan disulfonat	(5-(2-Cloretil)-4-metiltiazol disulfonat	5	II 125; III 117; IV 113	
Dopan	4-Metil-5-(bis(cloretil amino)uracil	2		219
Etionamida	12-Etilisonicotinamida	2	I 161—162,5	218
Gestorone caproat	(17-β-Hidroxi-19-nor 17-α-pregn-4-en-3,20 diona 17-caproat	5	II 125; III 119; IV 86; V 80	216
Fluanisona	(4'-Fluoro-4-[4-(0-metoxifenil)-1-piperazinil] butirofenona	3	II 68—72; III 55	217
Fenglicodol	(2-(p-Clorfenil)-3-metil-butan-2,3-diol	3	II 75; III 61	218
Guaiacol gliceril eter	(3-(0-Metoxifenoxi)-1,2-propandiol	2	II 69—71	217
Isonicotin-aldehid-tiosemicarbazona		3	B 215—225; C 225—230	218
Metenolon acetat	17β-Acetoxi-1β-metil-5α-androst-1-en-3-ona	3	II 131; III 125	216



(continuare)

1	2	3	4	5
Mebutamat	(2-sec-Butil-2-metiltrimetilen carbamat)	2	I 60—80; II 79—81	217
Meclofenoxat clorhidrat	(p-Clorfenoxi) acetic acid 2- -(dimetil-amino)etil ester hi- drocloric)	4	II 136; III 120; IV 93	217
Triflupromazina clorhidrat	(10-(3-Dimetilaminopropil)- -2-trifluorometilfenotiazin clorhidrat	2	II 163—166	217
Meprobamat	2,2-(carbamoiloximetil)- -pentan	2		219 a

- (216) M. KUHNERT-BRANDSTÄTTER, P. GASSER, P. D. LARK, R. LINDER, G. KRAMER — *Microchem. J.*, 17, 719—738 (1972).
- (217) M. KUHNERT-BRANDSTÄTTER, G. KRAMER, P. D. LARK — *Microchemical J.*, 17, 739—754 (1972).
- (218) M. KUHNERT-BRANDSTÄTTER, A. KÖFLER, A. VLACHOPOULOS, A. LOBENWEIN — *Sci. Pharm.*, 38/3, 154—163 (1970).
- (219) I. ORABOWSKA, R. KALISZAN — *Farm. Pol.*, 29 (4), 329 (1973).
- (219 a) J. A. CLEMENTS and S. D. POPLI — *Can. J. Pharm. Sci.*, 8, 88 (1973).



# 9.

## METODE DE CERCETARE A POLIMORFISMULUI

În studiul polimorfismului se folosesc metode fizico-chimice și biologice. Primele dau indicații asupra existenței eventuale a polimorfismului, a proprietăților diferitelor modifi cații polimorfe, a constantelor lor termodinamice și asupra transformărilor din sînul preparatelor galenice.

*Procedeele biologice* urmăresc comportarea diferitelor forme polimorfe în organism, determinarea vitezei lor de absorbție, a concentrației sanguine și a excreției urinare; ele sînt de fapt metode farmacologice curente.

Dintre **metodele fizice**, folosite pentru decelarea modifi cațiilor edifi ciului cristalin și determinarea constantelor termodinamice ale diferiților polimorfi, cităm :

**Cristalografia optică.** Observarea cristalelor la microscop, în lumină ordinară sau polarizată, determinarea indicelui de refracție, izotropia sau anizotropia acestora, permit unui cristalograf experimentat identificarea stării polimorfe a unei substanțe. Așa cum se știe în cristalele izotrope viteza luminii și indicele de refracție dependent de ea, au aceleași valori în toate direcțiile, în timp ce în cristalele anizotrope, viteza luminii și indicele de refracție depind de direcția de propagare în cristal, obținîndu-se astfel valori diferite ale acestuia la aceeași substanță.



Folosind cristalografia optică Biles (220) a studiat polimorfismul unor hormoni steroizi, prednisolona și terțiar-butilacetatul de hidrocortizon, iar Trivedi și col. (221), pe cele ale diferiților hidrați ai ouabainei.

Cristalografia optică cuplată cu cercetarea cristalelor sub placa microscopică încălzită a lui Köfler este un instrument foarte util în studiul polimorfismului. Se poate astfel observa și determina existența polimorfismului, gradul de stabilitate al formelor metastabile, p.t., temperaturile de tranziție și viteza de tranziție în toate condițiile de temperatură.

Kuhnert—Brandstätter și col. au folosit frecvent această metodă în cercetările efectuate privind polimorfismul derivaților barbiturici (140, 141b, 139, 156), hormonilor steroizi (99, 108), ale sulfamidelor (181, 191, 193).

**Difracția razelor X.** Determinarea structurii reticulare a unei substanțe cristalizate se face în mod curent prin roentgenografie și mai rar prin electronografie sau neutronografie. Metodele roentgenografice de cercetare a structurii substanțelor cristaline se bazează pe relația fundamentală a lui Wulff-Bragg :

$$2d \sin \alpha = n \lambda$$

care permite determinarea distanței  $d$  dintre planele reticulare care corespund unui anumit unghi  $\alpha$  de difracție sau de reflexie selectivă.

În funcție de proba analizată și de compoziția spectrală a radiației folosite, există 3 metode principale diferite de analiză roentgenostructurală :

— metoda Laue, care folosește un monocristal fix și un fascicul policromatic de raze X ;

— metoda cristalului rotativ, cu monocristal rotativ sau oscilant care modifică încontinuu unghiul de incidență  $\alpha$  și un fascicul monocromatic de raze X ;

— metoda Debye-Scherrer care folosește un policristal (pulbere cristalină) care conține cristale având toate orientările posibile și raze X monocromatice. Pe un film înfășurat în jurul pulberii se obțin toate liniile de difracție corespunzătoare.

Deoarece poziția ionilor, atomilor sau moleculelor care ocupă nodurile unei rețele cristaline este proprie fiecărui compus și diferă pentru fiecare modificare polimorfă, substanțele cristaline sub formă

(220) J. A. BILES — *J. Pharm. Sci.*, 52, 1066 (1963).

(221) J. TRIVEDI, J. W. SHELL, J. A. BILES — *J. Am. Pharm. Assoc. Sci.*, Ed. 48, 583 (1959).



de pulberi vor produce tipuri caracteristice de difracție la razele X, formate din picuri în anumite poziții și cu intensități diferite, în funcție de natura modificății polimorfe.

Difracția razelor X permite diferențierea substanțelor conținute într-un amestec în forma fazelor lor cristaline; fiecare substanță dintr-un amestec produce liniile sale de difracție, independent de celelalte substanțe.

Folosind fișele ASTM (American Society for Testing Materials), ca diagrame de referință, care conțin cele mai importante date cristalografice ale unui număr foarte mare de substanțe, se poate identifica substanța cercetată.

Această metodă nedestructivă folosește cantități foarte mici de substanță care poate fi recuperată, permite estimarea proprietăților unei modificății polimorfe într-o pulbere de analizat, dar nu dă nici o indicație privitoare la stabilitatea formelor polimorfe. Deoarece picurile difracției sînt aditive pentru amestecuri de compuși, trebuie avută grijă ca probele analizate să nu conțină impurități.

Metoda este frecvent folosită, asociată de obicei cu alte metode, la studiul modificățiilor polimorfe.

### Metode termice

Metodele termice de analiză se bazează pe studiul modificărilor proprietăților fizice și chimice în timp, la temperatură constantă sau în regim programat de temperatură (la încălzire sau răcire). Fenomenele fizice detectabile prin metode termice sînt: topirea, fierberea, sublimarea, devitrifierea, polimorfismul, izotopia și izomorfismul. În mod analog prin metode termice se pot studia reacții de disociere a soluțiilor solide, de combinare și schimb în stare solidă, de reducere, de oxidare, hidratare și deshidratare, solvatare și desolvatare etc.

Proprietățile măsurate pot fi: volumul, masa, entalpia, căldura specifică, conductibilitatea termică și electrică, susceptibilitatea magnetică, proprietăți mecanice, caracteristici optice, reacțiile chimice, compoziția chimică etc.

Tehnicile analizei termice mai frecvent folosite pentru studiul polimorfismului sînt: analiza termogravimetrică (ATG), analiza termodiferențială (ATD), metoda combinată ATG—ATD.

*Analiza termogravimetrică (ATG)* se bazează pe urmărirea variației greutății substanțelor în funcție de temperatură în cursul încălzirii lor, de obicei uniforme; prin reprezentarea grafică greutate-temperatură a rezultatelor obținute se trasează *curba termogravimetrică* sau *termograma* substanței respective (fig. 15 pag. 65).



În *analiza termodiferențială* (ATD) se urmăresc variațiile de entalpie care însoțesc transformările suferite de o substanță în cursul unei încălziri uniforme. Modificările entalpice, exotermice sau endotermice sînt produse de tranzițiile de fază. Așa de ex.: topirea, fierberea, sublimarea, evaporarea, inversarea structurii cristaline, tranziția stării solide și pierderea de apă sau desolvatarea, produc în general efecte endoterme, în timp ce cristalizarea produce efecte exoterme.

Pe curba termodiferențială procesele exoterme apar sub forma unor vîrfuri (picuri) îndreptate în sus, iar cele endoterme prin vîrfuri îndreptate în jos (fig. 62 pag. 132).

Transformarea formei nestabile, mai bogată în energie, într-o formă stabilă este însoțită de o degajare de energie sub formă de căldură (căldură latentă de transformare polimorfă); curba ATD indică în astfel de cazuri efecte exoterme la încălzire; dacă la răcire nu se înregistrează nici un efect termic înseamnă că transformarea respectivă a fost monotropă (ireversibilă).

Transformarea formei stabile la temperatură joasă în forma stabilă la temperatură înaltă se produce cu absorbție de căldură, înregistrată pe curba ATD printr-un efect endoterm. La răcirea produsului se produce transformarea inversă, are loc o degajare de căldură înregistrată pe curba ATD printr-un efect exoterm situat la aceeași temperatură cu efectul endoterm.

Din datele ATD se pot calcula căldurile de tranziție ale modificărilor polimorfe și alte date termochimice. Forma unei curbe a ATD în condiții stabilite este caracteristică substanței cercetate, fapt care permite folosirea metodei la caracterizarea și identificarea substanțelor și a modificărilor polimorfe.

Interpretarea curbelor ATD în domeniul schimbărilor fizice nu este ușoară; mai ales în cazul substanțelor chimice pure formate dintr-un amestec a două forme cristaline; un studiu incomplet al curbelor ATD poate duce, în astfel de cazuri, la interpretarea prezenței unei impurități în substanța analizată (110).

**Dilatometria.** Se bazează pe măsurarea variației volumului produs de efecte termice sau chimice și permite trasarea unor curbe care indică trecerea de la o formă polimorfă la altă formă. Metoda a fost folosită de către Ravin și Higuchi (222), la studiul polimorfismului untului de cacao de către Aguiar la cel al palmitatului de cloramfenicol (69).

**Spectrometria în infraroșu (IR).** Radiațiile infraroșii sînt radiații electromagnetice cu lungimi de undă cuprinse între 0,8—300  $\mu$ , intermediare spectrului vizibil și microundelor. Spectrele IR formate din

(222) L. J. RAVIN, T. HIGUCHI — *J. Pharm. Assoc. Sci.*, ed. 46, 732 (1957).



benzi de absorbție, reprezentate prin mai multe maxime și minime, care corespund la diferite stări de vibrație — rotație ale moleculelor la care participă un ansamblu complicat de atomi, care pot efectua numeroase tipuri de mișcări, face ca fiecare substanță să prezinte un spectru strict individualizat. De aceea spectrul IR constituie un criteriu important de identificare a unei substanțe, asemănător cu amprente digitale la oameni. De altfel domeniul de frecvențe sub  $1500\text{ cm}^{-1}$  foarte caracteristic pentru substanțele organice mai este adesea denumit ca *regiune a amprente digitale*. Spectrometria IR a fost introdusă pentru prima dată în U.S.P. XVI pentru identificarea unui mare număr de substanțe medicamentoase organice, fiind adoptat de toate farmacopeile, inclusiv cea română ed. VIII.

În studiul polimorfismului spectrometria IR constituie, alături de difracția la raze X și ATD, un mijloc de investigație deosebit de important. În cazul substanțelor polimorfe se utilizează numai tehnica pastilării în bromură de potasiu sau a suspensiei în nujol, deoarece în soluție toate modificările polimorfe prezintă același spectru. De asemenea trebuie evitată pulverizarea substanțelor polimorfe pentru a împiedica transformarea modificărilor metastabile în forme mai stabile (223).

Prezența unor legături de hidrogen, a solvaților, a tautomeriei ceto-enolice, la substanțe polimorfe în stare cristalină, produce modificări ale unor legături răspunzătoare de vibrațiile interatomice, îngreunând astfel identificarea acestora.

Din datele prezentate în această lucrare reiese folosirea largă a spectrometriei IR în studiul modificărilor polimorfe ale substanțelor medicamentoase.

### **Spectrometria de rezonanță magnetică protonică (RMP) și spectrometria de rezonanță magnetică nucleară (RMN)**

Spectrul RMN reprezintă curba absorbției de energie electromagnetică de către un compus studiat, în funcție de câmpul magnetic aplicat (sau de frecvență). Eșalonarea diferitelor semnale, în funcție de intensitatea câmpului magnetic, este dependentă de natura legăturilor chimice.

Bazată pe determinarea deplasărilor chimice, adică pe diferența între pozițiile a două semnale, și a constantelor de cuplare, adică de distanța dintre maximele benzilor înguste ale unui semnal RMN,

(223) E. SMAKULA, A. GORI, H. WOTIZ — *Spectrochim. Acta*, 9, 346 (1957).



benzi de absorbție, reprezentate prin mai multe maxime și minime, care corespund la diferite stări de vibrație — rotație ale moleculelor la care participă un ansamblu complicat de atomi, care pot efectua numeroase tipuri de mișcări, face ca fiecare substanță să prezinte un spectru strict individualizat. De aceea spectrul IR constituie un criteriu important de identificare a unei substanțe, asemănător cu amprente digitale la oameni. De altfel domeniul de frecvențe sub  $1500\text{ cm}^{-1}$  foarte caracteristic pentru substanțele organice mai este adesea denumit ca *regiune a amprente digitale*. Spectrometria IR a fost introdusă pentru prima dată în U.S.P. XVI pentru identificarea unui mare număr de substanțe medicamentoase organice, fiind adoptat de toate farmacopeile, inclusiv cea română ed. VIII.

În studiul polimorfismului spectrometria IR constituie, alături de difracția la raze X și ATD, un mijloc de investigație deosebit de important. În cazul substanțelor polimorfe se utilizează numai tehnica pastilării în bromură de potasiu sau a suspensiei în nujol, deoarece în soluție toate modificările polimorfe prezintă același spectru. De asemenea trebuie evitată pulverizarea substanțelor polimorfe pentru a împiedica transformarea modificărilor metastabile în forme mai stabile (223).

Prezența unor legături de hidrogen, a solvaților, a tautomeriei cetonice, la substanțe polimorfe în stare cristalină, produce modificări ale unor legături răspunzătoare de vibrațiile interatomice, îngreunând astfel identificarea acestora.

Din datele prezentate în această lucrare reiese folosirea largă a spectrometriei IR în studiul modificărilor polimorfe ale substanțelor medicamentoase.

### **Spectrometria de rezonanță magnetică protonică (RMP) și spectrometria de rezonanță magnetică nucleară (RMN)**

Spectrul RMN reprezintă curba absorbției de energie electromagnetică de către un compus studiat, în funcție de câmpul magnetic aplicat (sau de frecvență). Eșalonarea diferitelor semnale, în funcție de intensitatea câmpului magnetic, este dependentă de natura legăturilor chimice.

Bazată pe determinarea deplasărilor chimice, adică pe diferența între pozițiile a două semnale, și a constantelor de cuplare, adică de distanța dintre maximele benzilor înguste ale unui semnal RMN,

(223) E. SMAKULA, A. GORI, H. WOTIZ — *Spectrochim. Acta*, 9, 346 (1957).



spectrometria de rezonanță magnetică nucleară, indică gradul diferit de ecranare al protonilor și constituie una din cele mai eficiente metode pentru stabilirea structurii moleculelor substanțelor organice.

Alături de metodele indicate mai sus a fost folosită de diferiți autori (90, 96) și în studiul polimorfismului diferitelor substanțe medicamentoase ca: cefaloridina, clordiazepoxidul.



# 10.

## MODUL DE EVIDENȚIERE A POLIMORFISMULUI UNEI SUBSTANȚE

La determinarea eventuală a polimorfismului unei substanțe se procedează în felul următor:

1. Se topește complet o mică cantitate din substanța respectivă, pe platina unui microscop încălzit, sub lamelă de sticlă și se observă solidificarea produsului între polii încrucișați ai microscopului. În cazul în care apare, după răcire, o transformare solid-solid în mod spontan sau indusă prin însămînțare sau zgîriere, substanța prezintă cel puțin două forme polimorfe.

În acest caz se poate preveni cristalizarea formei stabile prin supra-răcire avînd grijă ca:

- dimensiunea probei să fie foarte mică, pînă la 1—2 mm Ø;
- cristalele trebuie topite complet, menținînd topitura timp de 30 secunde cu 10—20° peste p.t.;
- preparatul topit trebuie menținut cu grijă, cîteva minute, fără a suferi vreun șoc fizic, înainte de examinare;
- răcirea probei să se facă cît mai repede, folosind un jet de refrigerare cu aerosol (freon).

2. Se încălzesc 10—20 mg probă de cercetat într-o fază fierbinte și se observă dacă apare o transformare solid-solid în timpul încălzirii. La majoritatea compuşilor care prezintă transformări enantiotrope apare o astfel de transformare.

3. Se sublimează o cantitate mică din compusul de cercetat și se încearcă să se inducă o transformare a fazei soluției între sublimat



și proba inițială prin amestecarea celor două într-o picătură soluție saturată a uneia din ele. În cazul existenței polimorfismului, modificarea cea mai stabilă va fi mai puțin solubilă și va crește pe seama modificărilor polimorfe metastabile, mai solubilă. Procesul continuă, cu o viteză care depinde de diferența de solubilitate a polimerilor, până ce forma metastabilă se transformă complet în forma stabilă.

În cazul în care cele două probe nu sînt polimorfi, ci compuși diferiți, unul se poate dizolva, iar celălalt nu se dizolvă. Dacă cele două probe sînt forme identice ale aceluiași compus, soluția nu suferă, în timp, nici o schimbare.

4. Se menține cîteva ore un exces de substanță solidă într-o cantitate mică de solvent ținut la o temperatură cît mai apropiată posibil de punctul de topire al substanței respective; se separă substanța solidă prin decantare și se usucă. Se testează produsul cu o probă din substanța inițială pentru transformarea fazei soluției în același mod ca la punctul 3.

5. Se recrystalizează compusul dintr-o cantitate mică de soluție prin răcire foarte rapidă (se toarnă pe gheață, se picură pe o lamă de microscop răcită etc.). Se observă o porțiune din precipitat suspendată într-o picătură din lichidul mamă; picătura se poate apoi însămînța cu compusul inițial pentru a verifica transformarea fazei soluției. În cazul în care precipitatul este un polimorf diferit trebuie să se producă o transformare a fazei soluției.

Folosirea unor solvenți cu p.t. înalte, ca butirolactona, timolul, nitrobenzenul, alcoolul benzilic permit recrystalizarea într-o picătură pe o lamă la microscop și obținerea unor forme polimorfe cu p.t. ridicat.

În ceea ce privește recunoașterea polimorfismului la două substanțe solide, cristalizate diferit, ea constituie o problemă generală deosebit de importantă. Așa cum am arătat (p. 8) izomerismul dinamic sau tautomerismul, deși implică formarea de molecule deosebite, diferă de polimorfism. Izomerii dinamici au p.t. diferite ca și modificările polimorfe, dar topiturile lor au compoziție diferită, spre deosebire de polimorfi care sînt diferiți în stare solidă, în structura cristalelor, dar identici în stare lichidă și de vapori.

În cazul în care cele două faze sînt diferite cristalografic (difracția cu raze X), dar dau topituri sau soluții identice în momentul topirii sau dizolvării, ele nu prezintă tautomerism sau polimerism.

a) În cazul în care proprietățile cristaline ale celor două forme sînt diferite, dar ele se pot transforma unul în celălalt, într-o fază solidă sau o transformare a fazei soluției, ele sînt forme polimorfe ale aceluiași compus.



b) Dacă cei doi compuși au proprietăți cristaline diferite, dar același indice de refracție al topiturii și același coeficient de temperatură al indicelui de refracție, cei doi compuși sînt forme polimorfe ale aceleiași substanțe.

În cazul în care cele două substanțe solide se amestecă și se încălzesc pînă la primul punct de topire, menținîndu-se așa forma mai stabilă cu p.t. mai ridicat, va cristaliza. În cazul în care ambele forme au p.t. foarte apropiate, ele se tocesc complet, iar dacă la aceeași temperatură sistemul se întîlnește ca topitură și în stare solidă, atunci cele două substanțe solide sînt compuși diferiți.

c) Dacă topitura mixtă a celor două probe este identică, dar cristalele lor sînt diferite, ca la punctul a, atunci cele două forme sînt polimorfi ai aceluiași compus.

d) Dacă una din probele topite se suprarăcește imediat sub punctul de topire, topitura se poate însămînta la puncte diferite cu fiecare din probele substanței solide. În cazul în care la unirea lor una din cele două forme continuă să crească pe seama celeilalte, cele două forme sînt polimorfe. Dacă cele două solide cresc împreună, fără nici o modificare ulterioară, chiar la reîncălzire și menținere în repaus timp îndelungat, atunci cele două forme sînt identice și nu polimorfe.

e) În cazul în care cele două probe sînt amestecate pe o lamă de microscop sub o lamelă și umezite cu o soluție saturată a unuia dintre componenți, într-un solvent adecvat, apariția transformării fazei soluției indică polimorfismul compusului.

f) Dacă cîteva cristale din fiecare probă sînt încălzite cit mai aproape unul de altul, într-o fază fierbinte, o transformare solid-solid a unei componente, urmată de topirea ambelor componente, la aceeași temperatură, constituie o dovadă că cele două substanțe sînt polimorfe. Dacă la încălzire o formă se topește cel dintîi și se resolidifică complet la însămîntare cu cealaltă formă, urmată de topirea lor uniformă la încălzire mai departe, cele două forme sînt polimorfi.



Din datele sintetizate în prezenta monografie reiese necesitatea cunoașterii cît mai aprofundate și a proprietăților cristalografice ale substanțelor medicamentoase, în vederea alegerii modificațiilor polimorfe cele mai adecvate obținerii unor forme farmaceutice cu stabilitate fizico-chimică și activitate biologică maximă.

Introducerea unor noi substanțe medicamentoase în arsenalul terapeutic, alături de cele existente, impune caracterizarea obligatorie a diferitelor modificații polimorfe, indicînd stabilitatea și activitatea



acestora cit și transformările ce pot surveni în cursul operațiilor tehnologice necesare încorporării substanțelor active respective în forme farmaceutice cu stabilitate și biodisponibilitate maximă.

Prepararea unor forme farmaceutice conținând principii activi în stare metastabilă și conservarea acestei stări, împiedicînd sau frînînd prin folosirea unor excipienți adecvați evoluția ei către forme mai stabile, în care principii activi sînt mai puțini solubili, mai puțin absorbabili și au o activitate biologică inferioară, constituie una din actualele direcții de orientare în tehnologia formelor farmaceutice.